

Aus dem Zentrum für Innere Medizin
der Justus Liebig-Universität Gießen
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. H. G. Lasch

**Veränderungen der Blutgerinnung,
der Thrombozytenfunktion
und der Viskosität
nach isovolämischem Blutaustausch
mit kolloidalen Plasmaersatzmitteln
(Tierexperimentelle Untersuchungen)**

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
des Bereichs Humanmedizin
der
Justus Liebig-Universität Gießen

Vorgelegt von
Ernst-Dietrich Berndt
aus Plauen
und
Heinrich Ditter
aus Rainrod

Gießen 1973

Aus dem Zentrum für Innere Medizin
der Justus Liebig-Universität Gießen
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. H. G. Lasch

**Veränderungen der Blutgerinnung,
der Thrombozytenfunktion
und der Viskosität
nach isovolämischem Blutaustausch
mit kolloidalen Plasmaersatzmitteln
(Tierexperimentelle Untersuchungen)**

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
des Bereichs Humanmedizin
der
Justus Liebig-Universität Gießen

Vorgelegt von
Ernst-Dietrich Berndt
aus Plauen
und
Heinrich Ditter
aus Rainrod

Gießen 1973



Dekan: Prof. Dr. Hj. Staudinger
Referent: Prof. Dr. H. Neuhoﬀ
Korreferent: Prof. Dr. L. Róka

Inhaltsverzeichnis

Seite

Einleitung	1
1) Dextranpräparate	
a) Auswirkungen auf das plas-	
matische Gerinnungssystem	
und die Fibrinolyse	2
b) Einfluß auf Thrombozytenzahl	
und Thrombozytenfunktion	7
2) Gelatinepräparate	
a) Auswirkungen auf das plas-	
matische Gerinnungssystem	
und die Fibrinolyse	9
b) Einfluß auf Thrombozytenzahl	
und Thrombozytenfunktion	11
3) Beeinflussung der Viskosität	
durch Dextran- und Gelatine-	
präparate	12
4) Hämatokritänderungen	12
5) Veränderungen des pH	13
Fragestellung	14
Material, Versuchsanordnung und Methoden	
1) Material und Versuchsanordnung	15
Verwendete Plasmaersatzmittel	16
2) Methoden	17
Ergebnisse	
1) Hämatokrit	22
2) pH	22

	Seite
3) Relative Viskosität	23
4) Thrombelastografie	23
5) Thrombinzeit	24
6) Fibrinogenspiegel	24
7) Partielle Thromboplastinzeit	25
8) Faktor II	25
9) Faktor V	26
10) Thrombozytenzahl	26
11) Thrombozytenaggregation	26
12) Euglobulinlysezeit	27
Diskussion	44
Zusammenfassung	63
Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen	65
Literaturverzeichnis	67

Einleitung

Für die Behandlung eines Blutvolumendefizits im Schock und nach größeren Blutverlusten bieten sich heutzutage verschiedene Blutersatzmittel an. Diese müssen bestimmte Voraussetzungen erfüllen, damit ihr Einsatz nicht zu Komplikationen führt. GRUBER (35) zitiert in seinem Buch "Blutersatz" eine Reihe von Forderungen, die an Plasmaersatzmittel gestellt werden. Hierbei wird u. a. verlangt, daß sie keinen relevanten Einfluß auf die Blutgerinnung haben dürfen, und daß sie die Blutviskosität nicht erhöhen sollen.

Der Katalog der Forderungen wird von den modernen kolloidalen Plasmaersatzmitteln zum großen Teil erfüllt. Obwohl es, wie GRUBER betont, bislang noch kein ideales Mittel gibt, kommen die Präparate auf Dextran- und Gelatinebasis den gewünschten Bedingungen jedoch sehr nahe. Da sie vor allem in der Schocktherapie und -prophylaxe Verwendung finden, ist es naheliegend, daß ihnen eine besondere Beachtung hinsichtlich ihrer Wirkung auf die beim Schock veränderte Blutgerinnung und Viskosität zuteil wird. (Heute ist allerdings ihr Indikationsbereich viel größer geworden, so z. B. die Auffüllung extrakorporaler Kreisläufe und Hämodialysegeräte mit Plasmaersatzpräparaten sowie die Thromboseprophylaxe mit Dextranen.) Hierüber gibt es zahlreiche Untersuchungen. Es empfiehlt sich daher, auf die verschiedenen Ergebnisse und Theorien getrennt nach Dextran- und Gelatinepräparaten einzugehen und außerdem zu unterteilen, ob sich die Einflüsse dieser Präparate auf das plasmatische Gerinnungssystem, die Thrombozytenfunktionen oder auf die Viskosität beziehen. Die Auswirkungen dieser Substanzen auf Hämatokrit und pH sollen gesondert betrachtet werden.

1) Dextranpräparate

a) Auswirkungen auf das plasmatische Gerinnungssystem und auf die Fibrinolyse

Dextrane sind aus Glukosemolekülen aufgebaute hochmolekulare Polysaccharide, die von verschiedenen Stämmen des Bakteriums *Leukostonoc* aus Saccharose produziert werden. Sie sind seit ca. 25 Jahren in klinischem Gebrauch und haben seitdem viele Veränderungen erfahren, die u. a. die Verknüpfungsart zwischen den einzelnen Glukoseeinheiten und das mittlere Molekulargewicht betrafen. So ist bei den neueren Dextranpräparaten der Molekulargewichtsbereich eingengt worden, außerdem weisen sie gegenüber früheren Präparaten ein niedrigeres mittleres Molekulargewicht auf. Es liegt bei den gebräuchlichsten deutschen Präparaten bei 40 000 (Rheomacrodex^R) und 60 000 (Macrodex^R).

Die Beeinflussung der Hämostase durch Dextranpräparate nimmt nach den Untersuchungen von BERGENTZ, EIKEN und NILSSON (11) mit steigendem Molekulargewicht zu. Dextran mit einem Molekulargewicht von 1 000 000 verursachte schwere Defekte in der Blutgerinnung, so eine Verlängerung der Blutungs- und Gerinnungszeit, Thrombozytopenie, Verminderung von Fibrinogen und den Faktoren II, V, VII und VIII. Bei der Gabe von Dextran 75 in einer Dosis von 2 g pro kg Körpergewicht (KG) zeigte sich ebenfalls eine deutliche Verminderung der Gerinnungsfaktoren. NILSSON und EIKEN (57) empfahlen daher als Maximaldosis 1 - 1,5 g Dextran pro kg KG. Niedermolekulares Dextran (MG 42 000) in der angegebenen Dosis von 1 - 1,5 g/kg KG verursachte keine Beeinträchtigung des Gerinnungsmechanismus (11). CRONBERG (22) beobachtete bei Dextran 70 ausgedehntere Störungen der Hämostasefunktionen als bei Dextran 40.

Bei den globalen Gerinnungstests wie Blutungs- und Gerinnungszeit kommen die verschiedenen Autoren zu unterschiedlichen Ergebnissen.

Über eine Verlängerung der Blutungszeit als Ausdruck einer gestörten Thrombozytenfunktion wurde von CRONBERG et al. (21, 22), DUGDALE et al. (25), ELIASSON (28) und LEWIS (46) berichtet, keine Veränderungen stellten EICHLER und STEPHAN (27), FISCHER (32, 33) und WEISS (75) fest.

Die letztgenannten Autoren fanden auch keine Beeinflussung der Gerinnungszeit (26, 32), während CRONBERG et al. (21) eine signifikante Verlängerung beobachteten.

Als weitere Kontrolle des Gerinnungsablaufes und der Fibrinolyse wird die Thrombelastographie angewandt. Hierbei wird den Dextranen eine verlängernde Wirkung auf die Reaktionszeit r und die Gerinnselbildungszeit k zugeschrieben, außerdem verursachen sie eine Verschmälerung der Maximalamplitude m_a bzw. eine Verringerung der maximalen Thrombuselastizität m_k .

BACH und GRAEFF (5) sahen bei ihren Versuchen eine geringe Verlängerung der r -Zeit, LUTZ (51) sowie LUTZ und PETER (52) bemerkten in einem haemorrhagischen Schockmodell nach der Infusion von Dextranpräparaten eine signifikante Verlängerung auch im Vergleich zu Gelatinelösungen. Bei Hochverdünnungsperfusionsen mit Dextran 40 im extrakorporalen Kreislauf wurde ebenfalls eine r -Zeit-Verlängerung festgestellt (TREDE, 72).

Ähnliches gilt auch für die k -Zeit, die von denselben Autoren (51, 52, 72) als verlängert angegeben wurde. Bei in-vitro-Versuchen mit Dextran 60 war die k -Zeit signifikant verlängert (VINAZZER, 73).

Auch die Maximalamplitude m_a bzw. die maximale Thrombuselastizität m_k änderte sich (beide Bezeichnungen sind in der Literatur vertreten). Eine Verschmälerung von m_a

(entspricht einer Verminderung von m_{ξ}) wurde von den vorher erwähnten Autoren (5, 51, 52, 72, 73) und von WEISS (75) mitgeteilt.

Bei der Bestimmung der Thrombinzeit kam es bei fast allen Untersuchern in vivo wie in vitro zu einer Verkürzung. In vivo stellten dies CRONBERG et al. (21), MÜLLER et al. (54, 56), NILSSON und EIKEN (57), RIEDEL (62) und VINAZZER (73) fest, letzterer auch in vitro neben ABILDGAARD (1), DUGDALE et al. (25), LEWIS et al. (46) und LOSKE (47).

Die Verkürzung der Thrombinzeit und die im folgenden erwähnte Fibrinogenverminderung werden u. a. mit der fibrinoplastischen Wirkung der Dextrane erklärt, über die LAURELL (45), ABILDGAARD (1), ATIK (3), BERGENTZ et al. (11), JACOBÆUS (42), LEWIS et al. (46) und KRAUSE et al. (44) berichteten.

Verdünnungswirkungen und dieser fibrinoplastische Effekt spielen bei der Verminderung des Fibrinogenspiegels eine Rolle, wie er von vielen Autoren nach der Gabe von Dextranpräparaten beobachtet wurde. FISCHER (33) fand eine mäßiggradige Fibrinogenverminderung nach Dextran 40-Gabe, die allerdings deutlicher ausfiel, als durch Plasmaverdünnung zu erwarten war. Nach 500 ml Dextran 60 bemerkte MÜLLER (55) ein Absinken des Fibrinogens um 18 %, PFEIFER et al. (59) beobachteten nach Schnellinfusion von 1000 ml Dextran 40 bzw. Dextran 60 noch nach 24 Stunden signifikant unter dem Ausgangswert liegende Fibrinogenkonzentrationen, während bei Gelatinelösungen der Abfall geringer und statistisch nicht zu sichern war. Auch bei den Hochdruckperfusionsversuchen von TREDE (72) resultierte nach Dextran 40 ein starker Fibrinogenabfall, wiederum geringer nach einem Gelatinepräparat (Haemaccel^R).

Bei der Bestimmung der Thromboplastinzeit nach Quick fanden BACH und GRAEFF (5) nach Infusion von 1000 ml Dextran 40 bzw. Dextran 60 keine oder nur geringe Änderungen im Vergleich zu den Ausgangswerten. Einen raschen Abfall aber auch Wiederanstieg des Quickwertes stellte EUFINGER (30) nach Infusion der gleichen Menge Dextran 60 fest. Bei ähnlichen Versuchen beschrieben auch RIEDEL (62) und MÜLLER (54) einen Abfall, ebenso LOSKE (47) bei in-vitro-Experimenten. Bei der schon erwähnten Arbeit von PFEIFER et al. (59) ergab sich ebenfalls eine Verminderung des Quickwertes, nicht nur bei Dextran-, sondern auch bei Gelatinepräparaten.

Die partielle Thromboplastinzeit war nach der Gabe von Dextran 40 bei den Untersuchungen von DUGDALE et al. (25) in vitro nicht beeinflusst. Auch bei den Experimenten von VINAZZER (73) ließ sich weder in vitro noch in vivo eine deutliche Auswirkung von Dextran 60 feststellen.

Eine ganze Reihe von Autoren berichtete über eine Verminderung der Faktoren II, V, VII, VIII und IX nach Gabe von Dextranen. Lediglich DUGDALE et al. (25) stellten keine sicher nachweisbare Beeinflussung des Faktors II in vitro fest. Weitere Untersuchungen sind mit ihren Ergebnissen hier aufgeführt:

EICHLER und STEPHAN (27) - Abfall der Faktoren V, VII und IX unmittelbar nach Infusion von 1000 ml Dextran 60, Anstieg von Faktor V sowie Abfall der Faktoren VIII und IX nach der gleichen Menge Dextran 40;

EUFINGER (30) - Abfall der Faktoren II, VII, VIII und IX unmittelbar nach Infusion von 1000 ml Dextran 60 bzw. Dextran 40;

CRONBERG et al. (21) - signifikanter Abfall der Faktoren V, VIII und IX nach Gabe von 1,5 g Dextran 70 bzw. Dextran 40 pro kg Körpergewicht

- MÜLLER (55) - Abfall der Faktoren II, VII und VIII nach Infusion von 500 ml Dextran 60, deutlicher auftretend nach 1000 ml
- VINAZZER (73) - schwach signifikanter Abfall der Faktoren V und VIII bei in-vivo-Versuchen an Kaninchen (30 ml Dextran 60 pro Tier);
- LOSKE (47) - Abfall der Faktoren II, V, VII, VIII und IX bei in-vitro-Verdünnungsversuchen (bis zu 2 ml Dextrane auf 5 ml Blut).

Bei Angaben über eine Beeinflussung der F i b r i n o - l y s e durch Dextrane differieren die Ergebnisse. DUGDALE et al. (25) stellten in vitro keine Aktivierung der Fibrinolyse fest, ebenso wenig traten bei in-vivo-Untersuchungen von BERGENTZ et al. (11), CRONBERG et al. (21) und NILSSON und EIKEN (57) signifikante Abweichungen von den Ausgangswerten auf. PFEIFER (58) führte eine kurzfristige Fibrinolysesteigerung nach Schnellinfusion kolloidaler Plasmaersatzmittel (1000 ml in 60 min), darunter ein Gelatinepräparat, Dextran 40 und Dextran 60, auf eine Inhibitorenverdünnung (Antiplasmin) zurück. Einer anderen Veröffentlichung nach hatten Gelatinepräparate im Gegensatz zu Dextranen keinen Einfluß auf die Fibrinolyse (PFEIFER et al., 59). Von DEUTSCH (23) wurde beschrieben, daß die Gabe von 500 ml Dextran 40 zu einer deutlichen Aktivierung des fibrinolytischen Systems führte. Bei den Untersuchungen von FISCHER (33) konnte durch Dextran 40 eine leichte, aber deutliche Fibrinolysebeeinflussung festgestellt werden, wiederum im Gegensatz zu einem Gelatinepräparat. Zu ähnlichen Ergebnissen kam TREDE (72). VINAZZER und BERGMANN (74) schließlich beobachteten in vitro eine Verkürzung der Euglobulinlysezeit und im Tierversuch eine hochgradige Steigerung der durch Streptokinase induzierten Fibrinolyse nach Dextran-40-Gabe.

b) Einfluß auf Thrombozytenzahl und Thrombozytenfunktion

Das Verhalten der Thrombozytenzahl nach Dextraninfusionen wurde bei den Versuchen von BACH und GRAEFF (5), BENNETT et al. (9), EICHLER und STEPHAN (26), PFEIFER et al. (59) und WEISS (75) kontrolliert. Alle Autoren gaben an, daß der bei höheren Dosen eintretende Abfall der Plättchenzahl etwa der gleichzeitigen Hämatokritsenkung entsprach und als Verdünnungseffekt gedeutet werden kann. Die Thrombozytenzahl erreichte spätestens nach 24 Stunden ihren Ausgangswert wieder (59, 75). BERGENTZ et al. (11) sahen nach Infusion von 1 g Dextran 42 pro kg KG bei Hunden keine Veränderungen der Thrombozytenzahl, während die Gabe von Dextran des Molekulargewichts 1 000 000 in derselben Dosierung zu einem massiven Thrombozytensturz führte, der länger als 24 Stunden anhielt. Sie führten diese Veränderungen auf eine intravaskuläre Gerinnung im Bereich der postkapillären Venolen zurück, die durch das hochmolekulare Dextran ausgelöst werden soll.

Das Ausmaß einer Störung der Thrombozytenfunktion wird unspezifisch durch die Blutungszeit, genauer durch das Verhalten der Plättchenadhäsivität, der Aggregations- sowie der Ausbreitungsfähigkeit bestimmt. Über Veränderungen der Plättchenfunktion im Sinne einer Verminderung nach Gabe von Dextranen haben ATIK et al. (3), BARNHART und QUINTANA (6), BENNETT et al. (9, 10), BYDGEMAN und ELIASSON (20), NILSSON und EIKEN (57), PFEIFER et al. (59), WEISS (75), FISCHER (32,33) und SCHNEIDER et al. (67) berichtet. Die beiden letztgenannten Autoren sahen dabei einen Rückgang der Funktionsstörung innerhalb von 24 Stunden (33, 67), während sie bei BENNETT et al. (10) diesen Zeitraum überdauerte. Die Einschränkung der Thrombozytenfunktion nimmt dabei mit steigendem Molekulargewicht zu. So stellten BERGENTZ

et al. (11) nach der Gabe von hochmolekularem Dextran (MG 1 000 000) eine starke Verlängerung der Blutungszeit fest, CRONBERG et al. (21) wiesen in ihren Untersuchungen nach, daß die Verminderung der Plättchenadhäsivität nach Dextran 70 ausgeprägter war als nach Dextran 40.

ARFORS et al. (4) setzten mit einem Laser Endothelläsionen am Kaninchenohr und beobachteten, daß nach Infusion von Dextran 40 und Dextran 70 die Thrombozytenanlagerung an der Verletzungsstelle deutlich abnahm. Die Plättchenhemmung war dosisabhängig, es bestand aber kein sicherer Unterschied zwischen beiden Dextranpräparaten.

Im Vergleich zur Plättchenzahlseinkung fanden LEWIS et al. (46) nach starker experimenteller Hämodilution mit Dextran 40 und Dextran 75 die Adhäsivität stärker beeinträchtigt. Zu ähnlichen Befunden kamen auch ATIK et al. (3) und BYDGEMAN (19).

In vitro hingegen führte die Zugabe von Dextran zu plättchenreichem Plasma bei Untersuchungen von CRONBERG et al. (21) und FISCHER (32) zu keinem sicheren Abfall von Adhäsivität und Aggregationsvermögen. Dies sah WEISS (75) erst bei höheren Dextrankonzentrationen. Eine leichte, unspezifische Aggregationszunahme in vitro bemerkten DHALL (24) sowie BYDGEMAN und ELIASSON (20) nach der Zugabe von Dextran oder anderer Makromoleküle (Albumin, Gammaglobulin, Polyvinylpyrrolidon, Gummi arabicum etc.) zu plättchenreichem Plasma.

In engem Zusammenhang mit der Funktionsbeeinträchtigung der Thrombozyten steht die *a n t i t h r o m b o - t i s c h e W i r k u n g* der Dextrane. Sie wird in erster Linie auf die Störung der Adhäsivitäts- und Aggregationseigenschaften der Plättchen zurückgeführt, die bei der Thrombogenese eine entscheidende Rolle spielen. Eine Reihe von Veröffentlichungen liegen hierzu vor, so von AHLBERG et al. (2), ATIK et al. (3), BENNETT et al. (10), BYDGEMAN und ELIASSON (19, 20, 28) und ELSNER-MACKEY et al. (29). Die Senkung einer erheblich gestei-

gerten Plättchenadhäsivität auf normale Werte nach Infusion von Dextran 70 beobachteten einige der aufgeführten Autoren (10, 21). ELSNER-MACKEY et al. (29) wiesen in einer Studie mit insgesamt 800 Patienten nach, daß die Thrombosefrequenz nach verschiedenen größeren Operationen durch prophylaktische Dextraninfusionen signifikant gesenkt werden konnte.

Inzwischen liegen die Ergebnisse vieler Untersucher vor, die in klinischen Studien mit zum Teil großen Patientenkollektiven eine deutliche Senkung der thromboembolischen Komplikationsrate besonders nach größeren Operationen bestätigen. Neben bereits genannten Autoren (2, 3, 15) zählen zu ihnen noch CRONBERG (22), JOHNSSON et al. (43), STADIL (69) und VINAZZER (73).

2) Gelatinepräparate

a) Auswirkungen auf das plasmatische Gerinnungssystem und auf die Fibrinolyse

Gelatinepräparate sind Polypeptidlösungen, die aus Rinderknochengelatine gewonnen und unterschiedlich weiterverarbeitet werden, so daß man schließlich drei Haupttypen unterscheiden kann (GRUBER, 35):

- Oxypolygelatine (GELIFUNDOL^R)
- modifizierte flüssige Gelatine (PHYSIOGEL^R, NEO-PLAS-
MAGEL^R, früher PLASMAGEL^R)
- durch Harnstoffbrücken vernetzte Gelatine (HAEMACCEL^R)

In Deutschland gebräuchliche Mittel sind Haemacel^R (mittleres Molekulargewicht 35 000), Gelifundol^R (mittleres MG 30 000) und neo-Plasmagel^R (mittleres MG 35 000). Das früher verwendete Plasmagel^R unterschied sich von neo-Plasmagel^R lediglich durch eine andere Elektrolytzusammensetzung.

In der Literatur wird den Gelatinepräparaten in der Regel kein wesentlicher Einfluß auf die Blutgerinnung zuge-

schrieben. LUDWIG et al. (48) fanden Veränderungen im Thrombelastogramm (TEG) nach der Gabe von 1000 ml Oxypolygelatine (Gelifundol) innerhalb von 30 Minuten, und zwar eine vorübergehende Verkürzung der r- und k-Zeit und eine Zunahme der maximalen Thrombuselastizität. Zu den gleichen Ergebnissen kamen sie auch für die r- und k-Zeit bei Haemacceleinfusionen (49). LUTZ (51) konnte bei seinen Versuchen - Gabe von kolloidalen Plasmaersatzlösungen nach einem 60minütigen haemorrhagischen Schock - zeigen, daß die Gerinnungsaktivität, gemessen am TEG, bei Gelatinepräparaten (Haemacel und Gelifundol) abgenommen hatte, allerdings weniger als bei Dextranlösungen. TREDE (72) stellte in seinen Perfusionsversuchen nach Haemacel eine Verringerung der Gesamtgerinnungsaktivität im TEG fest, jedoch weniger ausgeprägt als nach Dextran 40-Gabe. MÜLLER (54) hingegen sah bei der r-Zeit des TEG sofort nach der Infusion von 1000 ml Haemacel eine Verkürzung um 28 %, Macrodex hingegen erzeugte keine Veränderungen (Untersuchungen von RIEDEL, 62).

Eine Verkürzung der Thrombinzeit nach Haemacelgabe beobachteten LOSKE (47) in vitro und MÜLLER (54) in vivo, auch bei wiederholter Haemacceleinfusion (MÜLLER et al., 56). Die Änderung war auch hier geringer als bei vergleichbaren Dextrangaben. RIEDEL (62) und TREDE (72) bemerkten nur unwesentliche Veränderungen der Thrombinzeit nach Haemacel.

Auch die Veränderung des Fibrinogenspiegels nach Anwendung von Gelatinepräparaten wird meist als gering beschrieben. LUDWIG et al. (48) sahen zwar nach Gelifundol einen Abfall um 25 %, doch bestand kein signifikanter Unterschied zu einer mit Humanserum behandelten Kontrollgruppe. Nur kurzfristig und gering war die Fibrinogenabnahme nach Gelifundol- und Haemacel-

gabe bei Untersuchungen von MÜLLER (55). Keine sicheren Abweichungen vom Ausgangswert nach Schnellinfusion von Haemaccel sahen auch PFEIFER et al. (59).

Die Thromboplastinzeit war nach den Ergebnissen von MÜLLER (54) bei Haemaccelinfusionen nicht signifikant verkürzt, bei PFEIFER et al. (59) waren die Veränderungen trotz Abnahme des Quickwertes geringfügig und nicht sicher vom Verhalten nach Dextrangabe zu unterscheiden. EUFINGER (30) bemerkte nach Haemaccel einen Abfall des Quickwertes um 20 %, der sich allerdings schnell normalisierte.

Für die Faktoren II, V, VII, VIII und IX gilt das gleiche, ihre Veränderungen sind meist geringer Art. In vitro waren zwar bei Untersuchungen von LOSKE (47) die Faktoren VII, VIII und IX signifikant vermindert, in vivo aber fielen sie meist nicht signifikant ab, so Faktor II und VII bei MÜLLER (55) und Faktor VIII und IX bei EICHLER und STEPHAN (27). Die Faktoren VII, VIII und IX zeigten auch bei den Studien von EUFINGER (30) einen Abfall.

DEUTSCH (28) und auch FISCHER (33) sahen keine Aktivierung des fibrinolytischen Systems nach Gabe von Haemaccel.

b) Einfluß auf Thrombozytenzahl und Thrombozytenfunktion

Die Thrombozytenzahl sank nach Infusion von Gelatinepräparaten bei den Versuchen von FISCHER (32), EICHLER und STEPHAN (26) und LUDWIG et al. (48) nicht stärker, als es der Plasmaverdünnung nach erwartet werden konnte. PFEIFER et al. (59) sahen hingegen nach Infusion von Haemaccel einen deutlich stärkeren Abfall

der Plättchenzahl als nach Rheomacrodex und Macrodex.

Der großen Zahl von Berichten über Dextranwirkungen auf die Thrombozytenfunktion stehen nur wenige Untersuchungen mit Gelatinepräparaten gegenüber. Die Infusion von Haemaccel führte nach den Angaben von FISCHER (33) und PFEIFER et al. (59) weder in vitro noch in vivo zu einer Beeinflussung der Plättchenfunktion.

3) Beeinflussung der Viskosität durch Dextran- und Gelatinepräparate

Wie von BARRAS (7), BOLLINGER et al. (14) und SCHMIDT (68) übereinstimmend festgestellt wurde, hängt die Blutviskosität ganz wesentlich vom jeweiligen Hämatokritwert ab. Daneben sind Einflüsse von seiten der Plasmaproteine von geringerer Bedeutung.

Da die Dextranpräparate eine höhere Eigenviskosität haben als die Gelatinelösungen, führten sie bei in-vitro-Mischungsversuchen, bei denen der Hämatokrit etwa konstant gehalten wurde, zu einer mäßigen (Macrodex) bzw. stärkeren (Rheomacrodex) Viskositätszunahme des Blutes (BARRAS, 8; BOLLINGER et al., 13; RAND und LACOMBE, 60), während die Gelatinepräparate die Viskosität nur leicht erhöhten (SCHMIDT, 68) oder auch geringfügig senkten (8).

Bei in-vivo-Versuchen hingegen spielte bei den Dextranpräparaten die Expansion des intravasalen Blutvolumens die entscheidende Rolle, so daß hier stets eine Abnahme der Gesamtblutviskosität trotz initialer Steigerung der Plasnaviskosität gesehen wurde (14, 68).

4) Hämatokritänderungen

Infusion von kolloidalen Plasmaersatzstoffen verursacht eine je nach Präparat unterschiedliche Blutverdünnung,

die in der Senkung des Hämatokrits zum Ausdruck kommt. Dieser Effekt ist um so deutlicher, je größer der kolloidosmotische Druck der verwendeten Substanz ist. Aus den hyperonkotischen Eigenschaften der Dextranpräparate resultiert ihre stärkere Wirkung auf den Hämatokrit als die der Gelatinelösungen. FISCHER (33) zum Beispiel registrierte nach der Gabe von je 500 ml Rheomacrodex bzw. Haemaccel eine deutliche "Expanderwirkung" beider Substanzen, die aber bei Rheomacrodex ausgeprägter war als bei dem Gelatinepräparat. Auch MÜLLER (54) konnte zeigen, daß die Hämatokritsenkung nach Infusion von 1000 ml Macrodex bzw. Rheomacrodex massiver war als nach der gleichen Menge Haemaccel, Plasmagel und anderer Infusionslösungen. STEINBRUNN (70) sah bei einer vergleichenden Untersuchung nach simultanem Austausch von 20 ml Blut/kg KG gegen Plasmaersatzmittel, daß Rheomacrodex einen signifikant stärkeren Hämatokritabfall verursachte als ein Gelatinepräparat (Physiogel), weniger deutlich war der Unterschied zwischen Macrodex und Physiogel.

5) Veränderungen des pH

Die verschiedenen kolloidalen Plasmaersatzmittel unterscheiden sich in ihrem pH-Wert teilweise recht erheblich. Weit im sauren Bereich liegt das pH bei den Dextranpräparaten (5,1 - 5,7 für Macrodex, 4,5 - 5,6 für Rheomacrodex). Bei Infusion dieser Stoffe waren aber bislang keine Verschiebungen im Säure- und Basenhaushalt zu beobachten (GRUBER, 35). Gelifundol, Haemaccel und neo-Plasmagel mit pH-Werten von 7,4, 7,1 und 7,0 sind dem Blut-pH dagegen mehr angeglichen.

Ergebnisse von STEINBRUNN (70) zeigten, daß sich das pH nach Gabe von Dextran- und Gelatinepräparaten kaum änderte und auch keine Unterschiede zwischen den verwendeten Mitteln festgestellt werden konnten.

Fragestellung

Trotz zahlreicher Untersuchungen über die Beeinflussung der Blutgerinnung durch Plasmaersatzlösungen fehlen größere vergleichende Studien, besonders hinsichtlich der Thrombozytenfunktion, über die zur Zeit im Handel befindlichen Präparate. Gerade das Ausmaß der Funktionsbeeinträchtigung der Plättchen interessiert heute angesichts der veröffentlichten Berichte über die Möglichkeit einer Thromboseprophylaxe durch Verabreichung von Dextranlösungen, wobei über einen diesbezüglichen Effekt von Gelatinepräparaten bisher keine klinischen Erfahrungen vorliegen.

Aus diesem Grund sollte anhand tierexperimenteller Untersuchungen die Wirkung von den derzeit in der BRD gebräuchlichsten Dextran- und Gelatinelösungen auf das Gerinnungssystem und die Thrombozyten überprüft werden. Weiterhin wurde gleichzeitig die Beeinflussung der Blutviskosität kontrolliert, da sie ihrerseits über Veränderungen der Hämodynamik das Gerinnungssystem beeinflussen kann.

Material, Versuchsanordnung und Methoden

1) Material und Versuchsanordnung

Als Versuchstiere für den isovolämischen Blutaustausch mit Plasmaersatzmitteln verwandten wir männliche und weibliche Kaninchen mit einem Gewicht zwischen 1,8 und 2,8 kg (Durchschnittsgewicht $2,3 \pm 0,3$ kg).

Am Tag vor Versuchsbeginn wurde bei den Tieren in oberflächlicher Nembutalnarkose und Lokalanästhesie die rechte Vena jugularis freigelegt und durch sie ein Polyäthylenkatheter in der Vena cava bis etwa in Zwerchfellhöhe vorgeschoben. Die Tiere tolerierten den Eingriff gut und zeigten bei Versuchsbeginn sämtlich ein normales Verhalten aller von uns gemessenen Werte.

Am Versuchstag erfolgte ein isovolämischer Austausch von 30 ml Blut pro kg Körpergewicht gegen die verwendeten Plasmaersatzlösungen innerhalb von 30 Minuten. Dabei wurde zunächst die für die Messung der Ausgangswerte benötigte Blutmenge von 18 ml entnommen, dann das Blut gegen die Plasmaersatzmittel in Einzeldosen von 10 - 20 ml ausgetauscht. Es entstand hierbei kurzfristig eine geringfügige Hypervolämie von 18 ml, die aber durch die Blutentnahme am Austauschende wieder ausgeglichen wurde. Vor dieser Blutentnahme lag eine Wartezeit von ca. 10 Minuten, um eine möglichst gleichmäßige Verteilung der infundierten Lösungen im Kreislauf zu erreichen.

Die Blutentnahmen zur Analyse erfolgten:

- A unmittelbar vor Austausch,
- B unmittelbar nach Austausch,
- C 4 Stunden nach Austausch,
- D 8 Stunden nach Austausch,
- E 30 Stunden nach Austausch.

Da für die zahlreichen Untersuchungen jedesmal 18 ml Blut benötigt wurden, substituierten wir zu den Zeiten

C und D jeweils die gleichen Mengen Plasmaersatzmittel. Um die Spontangerinnung des entnommenen Blutes zu vermeiden, wurde es im Verhältnis 10 : 1 mit 3,8 %igem Natriumcitrat gemischt.

Für den Blutersatz verwendeten wir die folgenden Präparate:

Rheomacrodex^R (Fa. Knoll, Ludwigshafen)
Dextranpräparat mit einem mittleren MG von 40 000
Konzentration 10 % in 0,9 %iger NaCl-Lösung
pH ca. 4,5 - 5,6
Viskosität (relativ) ca. 5,1 - 5,4

Macrodex^R (Fa. Knoll, Ludwigshafen)
Dextranpräparat mit einem mittleren MG von 60 000
Konzentration 6 % in 0,9 %iger NaCl-Lösung
pH ca. 5,1 - 5,7
Viskosität (relativ) ca. 3,4 - 3,99

neo-Plasmagel^R (Fa. B. Braun, Melsungen)
modifizierte flüssige Gelatine mit einem mittleren
MG von 35 000
Konzentration 3 % in Elektrolytlösung
pH ca. 7,0
Viskosität (relativ) ca. 1,7 - 1,8
Elektrolytzusätze Na⁺ 142 mval/l
Ca⁺⁺ 2,8 mval/l
Cl⁻ 109 mval/l

Gelifundol^R (Fa. Biotest-Serum-Institut,
Frankfurt)
Oxypolygelatine mit einem mittleren MG von 30 000
Konzentration 5,5 % in Elektrolytlösung
pH ca. 7,4
Viskosität (relativ) ca. 2,2
Elektrolytzusätze Na⁺ 145 mval/l
Ca-EDTA 1 mval/l
Cl⁻ 100 mval/l
HCO₃⁻ 30 mval/l

Haemaccel^R

(Fa. Farbwerke Hoechst,
Frankfurt)

Gelatine (durch Harnstoffbrücken vernetzt) mit
einem mittleren MG von 35 000

Konzentration 3,5 % in Elektrolytlösung

pH ca. 7,1

Viskosität (relativ) ca. 2,3

Elektrolytzusätze	Na ⁺	145	mval/l
	K ⁺	5,1	mval/l
	Ca ⁺⁺	12,5	mval/l
	Cl ⁻	162,6	mval/l

2) Methoden

Der H ä m a t o k r i t wurde mit dem Verfahren nach STRUMIA (71) in einer Spezialzentrifuge ermittelt.

Die H ä m o g l o b i n k o n z e n t r a t i o n bestimmten wir fotometrisch mit der Hämiglobincyanidmethode. Da die Hämoglobinwerte über den gesamten Versuchszeitraum hin mit den Hämatokritwerten korrespondierten, wird auf eine gesonderte Darstellung verzichtet.

Den p H - W e r t des Blutes maßen wir mit einem Goddard-pH-Meter.

Zur Messung der V i s k o s i t ä t wurde das Viskosimeter nach OSTWALD (Jenaer Glaswerke Schott u. Gen., Mainz) mit einem Kapillardurchmesser von $0,5 \pm 0,01$ mm verwendet. Die Messung erfolgte in einem Temperierbad bei 38°C, die Füllmenge des Systems betrug 3 ml. Die relative Viskosität der einzelnen Proben wurde auf die Durchlaufzeit von Aqua dest. bei 38°C bezogen. Sie betrug 21 sec und wurde gleich 1 gesetzt.

Bei der T h r o m b e l a s t o g r a f i e mit dem Thrombelastografen nach HARTERT (36) maßen wir die Reak-

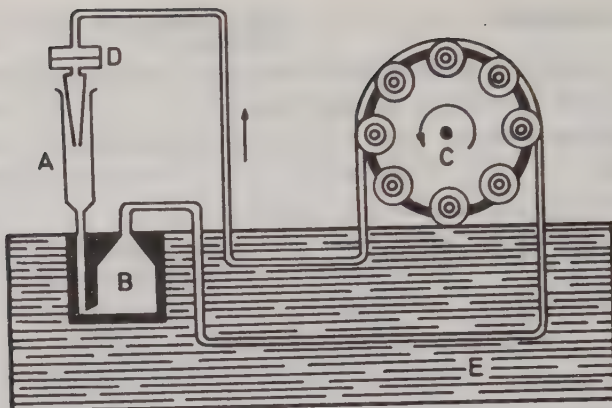


Abb. 1: Schema des Geräteaufbaus zur Messung der Thrombozytenaggregation (nach M. HEINRICH, 40)

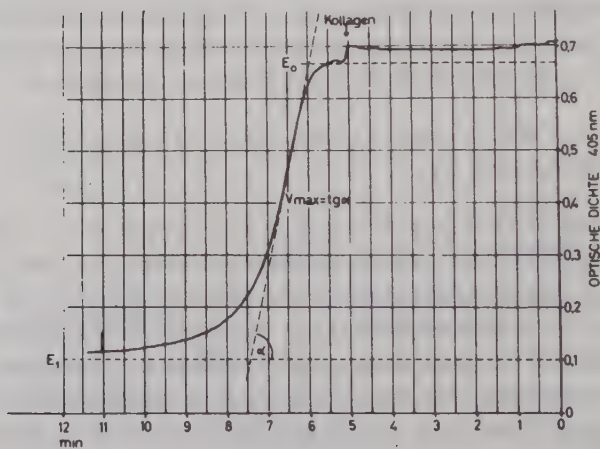


Abb. 2: Verlaufsbeispiel einer Thrombozytenaggregation (nach D. HEINRICH und HEY, 38)

tionszeit r , die Gerinnselbildungszeit k und die Maximalamplitude m_a .

Die Bestimmung des Fibrinogengehalts im Plasma erfolgte mit der Tyrosin-Methode nach RATNOFF und MENZIE (61).

Thrombinzeit und partielle Thromboplastinzeit ermittelten wir mit Testsubstanzen der Fa. Behring, Marburg.

Die Bestimmung der Faktoren II und V führten wir mittels konfektionierter Testbestecke der gleichen Firma durch.

Die Thrombozyten wurden in einer Verdünnung von 1 : 100 mit 3 %iger Cocainlösung in Thomae-Zählkammern unter dem Phasenkontrastmikroskop gezählt (Methode von FEISSLY, 31).

Zur Messung der Thrombozytenaggregation bedienten wir uns der von HEINRICH (37) modifizierten lichtoptischen Methode von BORN (16) und O'BRIEN (18). Das Meßprinzip besteht darin, daß mittels eines Fotometers die Extinktion einer Plättchensuspension und ihre Änderung durch prokollagen-induzierte Aggregation registriert wird.

Abb. 1 zeigt schematisch den Aufbau der Meßeinrichtung: In dem System, das aus Einfüllrohr (A), Durchlaufküvette (B), Schlauchpumpe (C), Filter (D) und Thermostat (E) besteht, zirkuliert plättchenreiches Plasma, dessen optische Dichte kontinuierlich gemessen wird. Zugabe jeweils gleicher Mengen von Prokollagen, das nach einer von HEINRICH (37) angegebenen Methode hergestellt wurde, führt zur Aggregation der Plättchen, wobei wegen Retention der Aggregate im Filter die Extinktion der Lösung abnimmt. Ein typischer Aggregationsverlauf, der durch einen Schreiber registriert wird, ist in Abb. 2 wiedergegeben.

Zur Umrechnung der jeweiligen Extinktionen auf die Plättchenkonzentrationen wurde eine Eichkurve mit plättchenreichem Plasma hergestellt (Abb. 3).

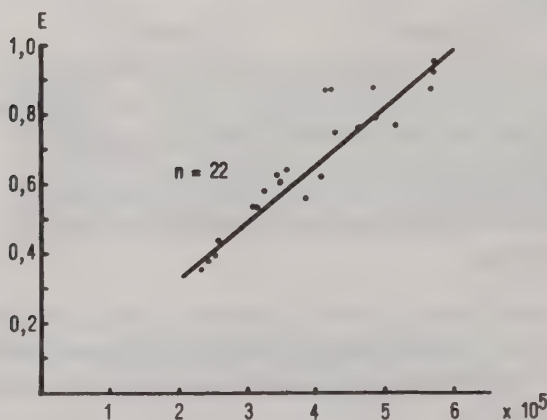


Abb. 3 Thrombozyteneichkurve - Abhängigkeit der Extinktion von der Thrombozytenzahl in plättchenreichem Plasma

Einer Extinktion E_0 zu Beginn der Aggregation entspricht die Plättchenkonzentration P_0 , bei der optischen Dichte E_1 nach abgelaufener Aggregation liegt die Thrombozytenkonzentration P_1 vor. Aus der Abnahme der Extinktion ($E_0 - E_1$) kann dementsprechend auf die Anzahl der aggregierten Plättchen ($P_0 - P_1$) geschlossen werden. Der Quotient $(P_0 - P_1)/P_0$ gibt den prozentualen Anteil aggregierbarer Thrombozyten nach Zugabe der von uns verwendeten Prokollagenmenge an.

Die maximale Aggregationsgeschwindigkeit ($V_{\max}$) ist die 1. Ableitung der Aggregationskurve im Wendepunkt. Wie aus Abb. 2 zu ersehen, ist dieser Wert identisch mit der Abnahme der optischen Dichte bzw. der Plättchenkonzentration

pro Zeiteinheit. Da die Aggregationsgeschwindigkeit von der Plättchenausgangszahl abhängig ist, wird sie in Beziehung zu P_0 angegeben ($V_{\max}/P_0$).

Die durchschnittlichen Ausgangswerte lagen bei unseren Versuchen für $(P_0 - P_1)/P_0$ bei $60,6 \% \pm 16,1 \%$, für $V_{\max}/P_0$ bei $0,273 \text{ min}^{-1} \pm 0,121 \text{ min}^{-1}$ ($n = 25$)

Zur Kontrolle der fibrinolytischen Aktivität verwandten wir die Bestimmung der E u g l o b u l i n l y s e - z e i t nach den Angaben von MILSTONE (56).

Für die s t a t i s t i s c h e A u s w e r t u n g wurden der Student-t-Test und das partiell-hierarchische Modell der Varianzanalyse herangezogen.

Mit dem Student-t-Test berechneten wir signifikante Unterschiede im zeitlichen Verlauf innerhalb der einzelnen Präparategruppen, bezogen auf den Ausgangswert.

Um signifikante Unterschiede im Verhalten der Präparategruppen gegeneinander zu den einzelnen Meßzeiten aufzeigen zu können, bedienten wir uns des partiell-hierarchischen Modells der Varianzanalyse mit drei Faktoren (1. Präparategruppe, 2. Zeit, 3. Anzahl der Tiere pro Gruppe) und des Scheffé-Tests, wobei wir eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % zugrunde legten.

Ergebnisse

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen werden zunächst beschrieben und dann auf den Seiten 29 - 41 graphisch dargestellt. Dabei geben die Säulendiagramme (a) einen Überblick über den Verlauf in jeder einzelnen Präparategruppe und die signifikanten Abweichungen in Bezug zum Ausgangswert. Die Verlaufskurven (b) ermöglichen einen direkten Vergleich über das Verhalten der einzelnen Präparategruppen zueinander. Zwei Tabellen geben abschließend über die Ergebnisse der Varianzanalyse und die durch den Scheffé-Test bestimmten signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen Auskunft.

Die durch den isovolämischen Blutaustausch verursachte Senkung des **H ä m a t o k r i t** fiel bei den hyperonkotischen Dextranlösungen stärker aus als bei den Gelatinepräparaten, wobei der Abfall nach Rheomacrodex-Infusion am deutlichsten, nach Gabe von Haemaccel am geringsten war. Die Varianzanalyse zeigte, daß sich die Werte der mit Dextranpräparaten behandelten Tiere unmittelbar nach dem Austausch signifikant von denen der Gelatinegruppen unterschieden. Nach 4 Stunden (C), 8 Stunden (D) und 30 Stunden (E) wichen die Hämatokritwerte der einzelnen Gruppen nicht mehr signifikant voneinander ab. Lediglich der 30-Stunden-Wert der Rheomacrodexgruppe lag im Vergleich zur Haemaccelgruppe signifikant höher. (Abb. 4a und 4b, Tab. 1 und 2)

Die von uns gemessenen **p H - W e r t e** lagen bei Versuchsbeginn in einem Bereich zwischen 7,31 und 7,35. Sofort nach dem Austausch waren die pH-Mittelwerte aller Gruppen geringfügig erhöht (um 0,03 - 0,07), nur bei der Haemaccelgruppe blieben sie nahezu gleich. Im weiteren Versuchsverlauf stieg das pH bei allen Tiergruppen auf

Mittelwerte zwischen 7,40 (neo-Plasmagel) und 7,43 (Haemacel) an.

Noch 30 Stunden nach dem Blutaustausch lag das pH bei allen Tiergruppen außer bei der mit neo-Plasmagel behandelten signifikant über dem Ausgangswert. Im Vergleich der Präparatgruppen untereinander ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Da bei unseren Versuchen die Auswirkungen der Plasmaersatzlösungen auf das Blut-pH offenbar gering und physiologisch unbedeutend waren, wird auf eine weitere Darstellung und Diskussion dieser Ergebnisse verzichtet. (Ohne Abb.)

Die relative Viskosität des Blutes lag zu Versuchsbeginn zwischen 2,80 und 2,95. Nach dem Austausch waren diese Werte bei allen Tiergruppen hochsignifikant ($p < 0,001$) um mindestens 0,4 (Macrodex) und höchstens 0,63 (Gelifundol) abgefallen. Im weiteren Verlauf sank die Viskosität kontinuierlich ab und erreichte nach 30 Stunden Endwerte zwischen 1,82 (Haemacel) und 2,13 (Rheomacrodex).

Die varianzanalytische Auswertung der Ergebnisse zeigte signifikante Unterschiede zwischen den Dextran- und Gelatinepräparaten auf, wobei sich neo-Plasmagel in seiner Beeinflussung der Viskosität den Dextranlösungen am ähnlichsten erwies. Unmittelbar nach Austausch war auch der Unterschied zwischen der Gelifundol- und der neo-Plasmagelgruppe signifikant. Dieses Ergebnis ist in der Tabelle 2 nicht enthalten. (Abb. 5a und 5b, Tab. 1 und 2.)

Bei der Thrombelastografie kam es zu einer Verlängerung der r - Zeit unmittelbar nach Austausch, nach 4 bis 8 Stunden dann zu einer Verkürzung auf Werte bis unter den Ausgangswert. Signifikante Veränderungen innerhalb der einzelnen Gruppen ergaben sich nur bei Rheomacrodex zur Zeit C und bei Macrodex zur Zeit B.

Varianzanalytisch konnte kein Unterschied zwischen Dextran- und Gelatinepräparaten gefunden werden. (Abb. 6a und 6b, Tab. 1)

Auch die $k - Z e i t$ stieg unmittelbar nach Austausch (B) bei allen Präparaten an, signifikant jedoch nur bei den Dextranlösungen. Zur Zeit B bestand nach der Varianzanalyse ein signifikanter Unterschied zwischen Dextran- und Gelatinepräparaten. (Abb. 7a und 7b, Tab. 1 und 2)

Die $M a x i m a l a m p l i t u d e m_a$ als Maß für die Thrombusfestigkeit verringerte sich signifikant unmittelbar nach Blutaustausch bei allen Tieren. Sie blieb bei den mit Dextranlösungen behandelten Gruppen über den ganzen Beobachtungszeitraum hin verkleinert. Nach Gabe von neo-Plasmagel war nach 8 Stunden, bei Gelifundol und Haemacel schon nach 4 Stunden keine signifikante Verschmälerung von m_a mehr zu sehen. Nach der Varianzanalyse ergab sich eine signifikant stärkere Beeinflussung von m_a bei mit Dextranen behandelten Versuchstieren gegenüber denen, die Gelatinelösungen erhalten hatten. (Abb. 8a und 8b, Tab. 1 und 2)

Die $T h r o m b i n z e i t$ blieb bei fast allen Präparatengruppen während des gesamten Beobachtungszeitraumes signifikant unter dem Ausgangswert. Lediglich bei neo-Plasmagel konnten 8 und 30 Stunden nach Austausch keine Signifikanzen mehr nachgewiesen werden. Auch hier war die Wirkung der Dextranpräparate ausgeprägter als die der Gelatinelösungen. Zu allen Zeiten nach dem Austausch bestanden signifikante Unterschiede zwischen dextran- und gelatinebehandelten Tieren. (Abb. 9a und 9b, Tab. 1 und 2)

Der $F i b r i n o g e n s p i e g e l$ fiel bei allen Tieren nach dem Blutersatz signifikant ab. Dieser Abfall lag unmittelbar nach dem Austausch bei allen Tiergruppen

innerhalb des Streubereichs der gleichzeitigen Hämatokritveränderungen. Während aber durch die gewählte Versuchsanordnung der Hämatokrit bis zum Ende weiter sank, stieg ab der 4. Stunde nach dem Austausch der Fibrinogenspiegel bei allen Tieren wieder an. Er blieb allerdings bei der Rheomacrodex- und der Gelifundolgruppe immer signifikant unter dem Ausgangswert, bei den übrigen Tieren war er bis zur 8. Stunde nach dem Austausch signifikant vermindert.

Durch die Varianzanalyse konnten wahrscheinlich aufgrund der großen Streuungen signifikante Unterschiede zwischen einzelnen Gruppen zu einzelnen Zeiten nicht nachgewiesen werden, es ließ sich lediglich berechnen, daß sich der Fibrinogenabfall der Rheomacrodexgruppe signifikant von dem der Haemaccel- und neo-Plasmagelgruppe unterschied. (Abb. 10a und 10b, Tab. 1)

Die partielle Thromboplastinzeit stieg unmittelbar nach dem Austausch in jeder Gruppe signifikant an und blieb nach Rheomacrodex-, Macrodex- und neo-Plasmagelgabe bis zu 8 Stunden signifikant verlängert. Bei den mit Gelifundol und Haemaccel behandelten Tieren war schon nach 4 Stunden kein signifikanter Unterschied zum Ausgangswert mehr nachzuweisen. Die Verlängerung der partiellen Thromboplastinzeit war der Varianzanalyse nach bei den Dextranpräparaten zur Zeit B signifikant stärker ausgeprägt als bei den Gelatinegruppen. Beim Vergleich Macrodex - Haemaccel ergaben sich auch noch zu den Zeiten C und D signifikante Unterschiede. (Abb. 11a und 11b, Tab. 1 und 2)

Auch die Aktivität des Faktors II war bei allen Versuchstiergruppen unmittelbar nach dem Austausch signifikant verringert. Nach 8 bis 30 Stunden war sie im Sinne eines Rebound-Effektes bei allen Gruppen über den Ausgangswert angestiegen. Varianzanalytisch ließ sich kein

Unterschied im Verhalten der Faktor-II-Aktivität zwischen den einzelnen Präparategruppen feststellen. (Abb. 12a und 12b, Tab. 1)

Die Aktivität des Faktors V fiel ebenfalls innerhalb jeder Gruppe nach Austausch signifikant ab. Bis zum Versuchsende waren die Ausgangswerte noch nicht wieder erreicht, doch differierten End- und Ausgangswert lediglich bei Macrodex signifikant. Auch hier ergab die Varianzanalyse keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Präparategruppen. (Abb. 13a und 13b, Tab.1)

Die Thrombozytenzahl war nach dem Austausch in allen Gruppen signifikant vermindert. Der Abfall war jedoch deutlich geringer als es der gleichzeitigen Hämatokritveränderung entsprach. Nach 8 Stunden war die Plättchenzahl bei der Rheomacrodex-, Macrodex und Gelifundolgruppe wieder um etwa die Hälfte des initialen Abfalls angestiegen. Die bei den Blutentnahmen C und D erfolgte weitere Verdünnung, die an dem kontinuierlichen Hämatokritabfall zu erkennen ist, wurde durch Einschleusung neuer Plättchen in die Strombahn weitgehend kompensiert. Nur in der mit Gelifundol behandelten Tiergruppe blieb die Thrombozytenzahl auch nach 30 Stunden hochsignifikant ($p < 0,001$) gesenkt. Beim Vergleich der einzelnen Gruppen durch die Varianzanalyse ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. (Abb. 14a und 14b, Tab. 1)

Als Parameter für die Beurteilung der Plättchenfunktion wählten wir den Quotienten $(P_0 - P_1)/P_0$ als Maß für den Anteil aggregierbarer Thrombozyten nach Zugabe einer definierten Prokollagenmenge. Als empfindlicherer Parameter läßt sich der Quotient $V_{\max}/P_0$ bestimmen, der eine Aussage über die maximale Aggregationsgeschwindigkeit, bezogen auf die Plättchenausgangskonzen-

tration, erlaubt. Aus versuchstechnischen Gründen mußte dabei auf die Messung 4 Stunden nach Austausch (C) verzichtet werden.

Unmittelbar nach dem Austausch sank die Zahl aggregierbarer Thrombozyten bei den mit Rheomacrodex, Macrodex und Gelifundol behandelten Tieren signifikant, bei der Haemaccelgruppe deutlich und bei der neo-Plasmagelgruppe gering ab. Bei der letzten Messung nach 30 Stunden (E) war die Aggregierbarkeit bei allen Tieren außer bei der neo-Plasmagelgruppe wieder auf höhere Werte als unmittelbar und 8 Stunden nach Austausch angestiegen. Macrodex- und Gelifundolgruppe unterschieden sich noch signifikant vom Ausgangswert. (Abb. 15a und 15b, Tab. 1)

Die auf die Thrombozytenkonzentration zu Beginn der Aggregation (P_0) bezogene maximale Aggregationsgeschwindigkeit ($V_{\max}$) fiel unmittelbar nach dem Austausch auf etwa ein Drittel des Ausgangswertes ab. Nur bei mit neo-Plasmagel behandelten Tieren war dieser Abfall wegen des kleineren Ausgangswertes geringer. Trotz Zufuhr von jeweils 18 ml Plasmaersatzlösungen zu den Zeiten C und D stieg aber $V_{\max}/P_0$ noch innerhalb der Versuchsdauer von 30 Stunden wieder deutlich an. Dieser Wert erreichte bei Versuchsende etwa die Hälfte des Ausgangswertes bei den Gelatinegruppen, während die mit Dextranen behandelten Tiere einen langsameren Wiederanstieg zeigten.

Ein signifikanter Unterschied im Vergleich der Gruppen untereinander konnte für beide Parameter der Thrombozytenfunktion nicht festgestellt werden. (Abb. 16a und 16b, Tab. 1)

Bei der Bestimmung der Euglobulinlysezeit ließen sich keine Aussagen über eine eventuelle Aktivierung des fibrinolytischen Systems machen. Zwar beobachteten wir vereinzelt Verkürzungen der Euglobulin-

lysezeit, doch waren sie statistisch nicht zu sichern und konnten weder mit einem bestimmten Zeitpunkt nach Versuchsbeginn noch mit einem bestimmten Plasmaersatzmittel in Verbindung gebracht werden. (Ohne Abb.)

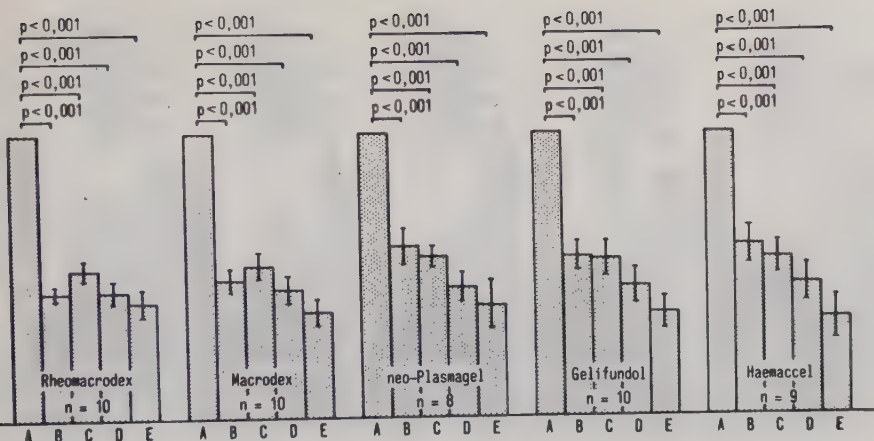
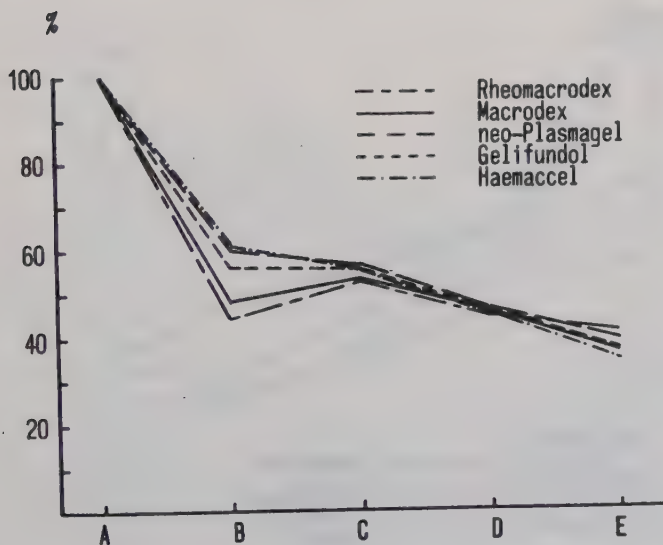


Abb. 4a und 4b: Verhalten des Hämatokrits in Prozent des Ausgangswertes nach isovolämischem Blutaustausch



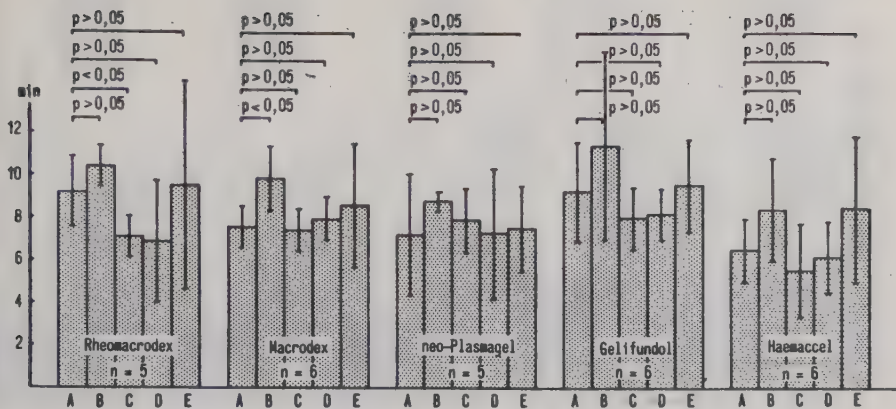
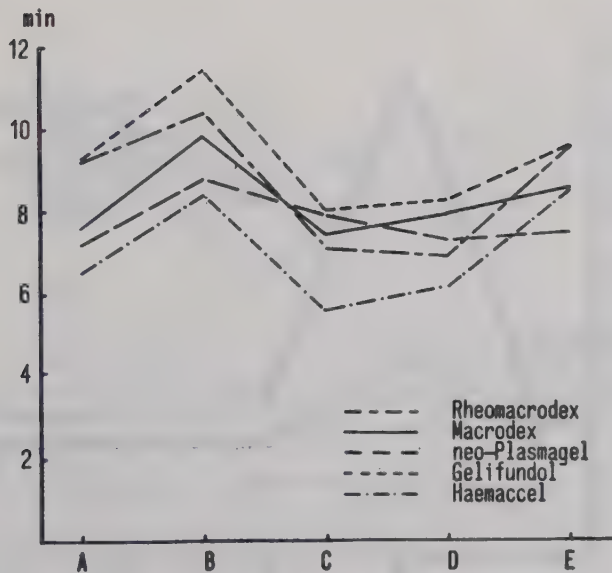


Abb. 6a und 6b: Verhalten der r-Zeit des TEG nach isovolämischem Blutaustausch



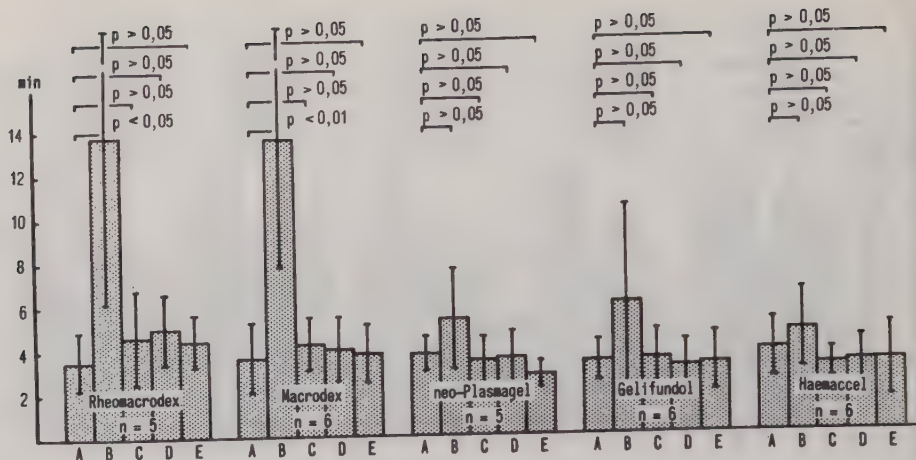
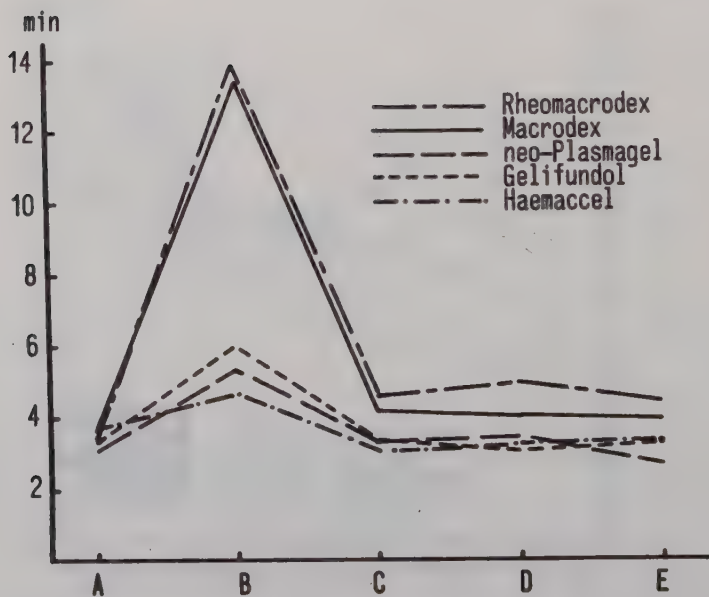


Abb. 7a und 7b: Verhalten der k-Zeit des TEG nach isovolämischem Blutaustausch



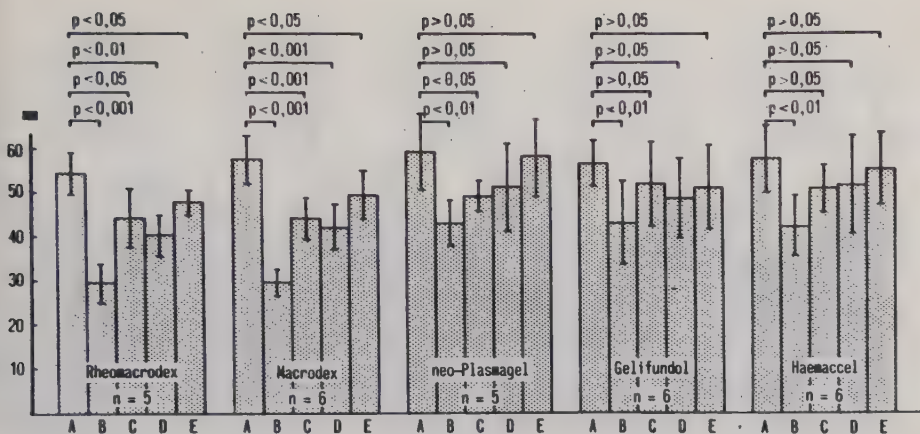
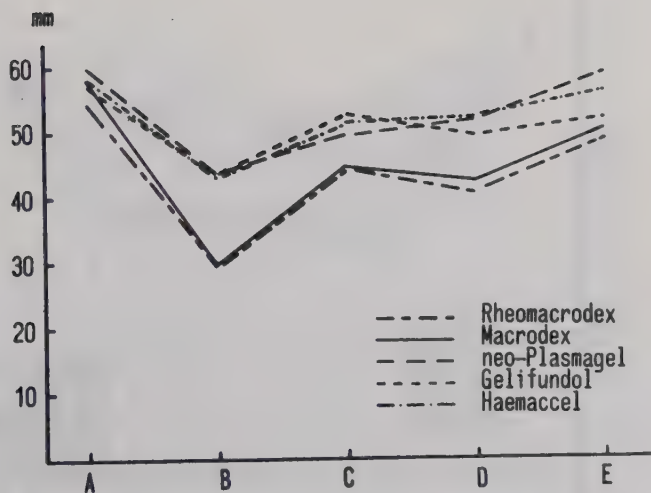


Abb. 8a und 8b: Verhalten der Maximalamplitude m_a des TEG nach isovolämischem Blutaustausch



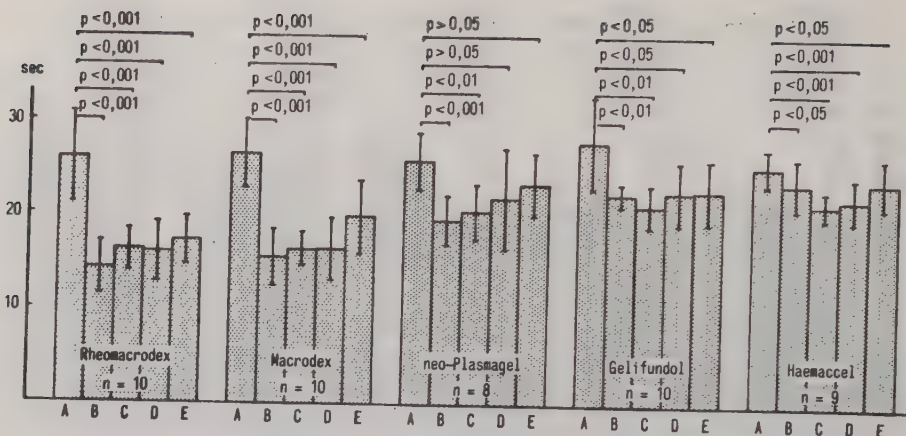
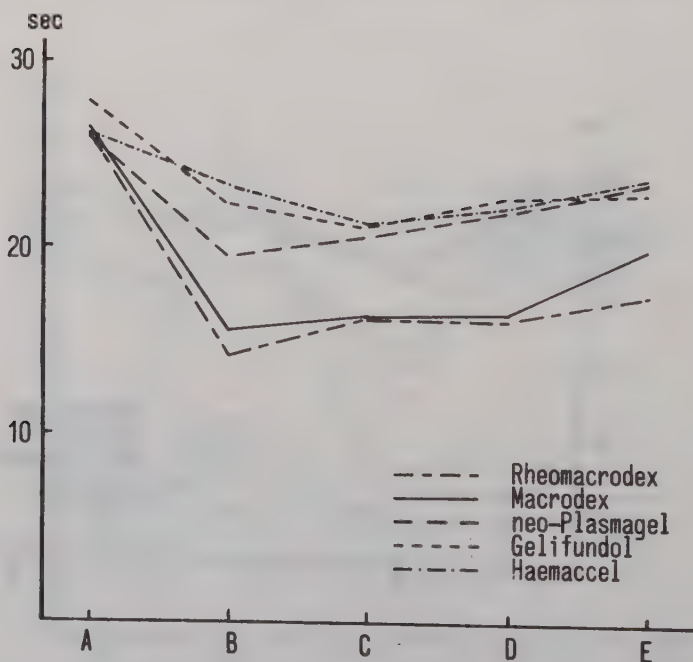


Abb. 9a und 9b: Verhalten der Thrombinzeit nach isovolämischem Blutaustausch



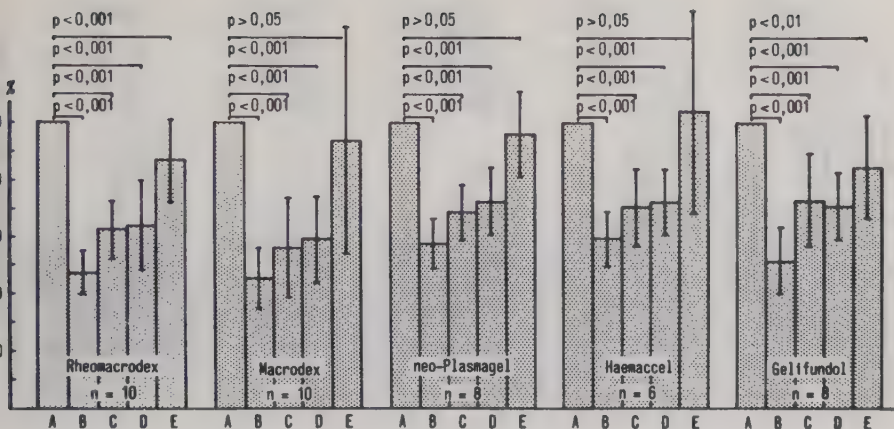
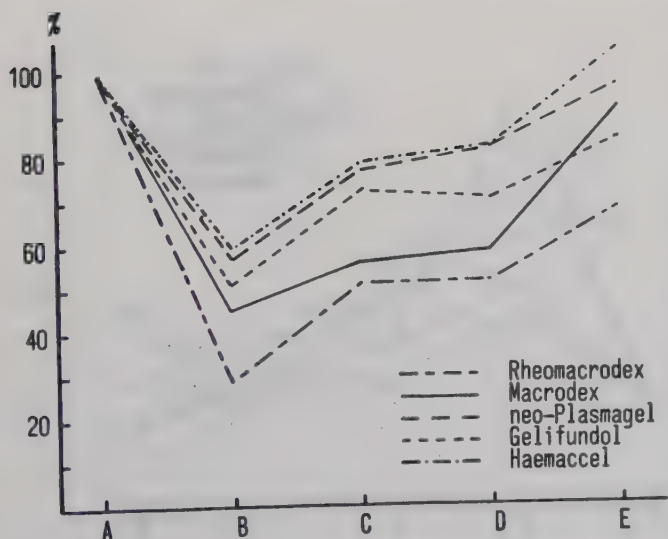


Abb. 10a und 10b: Verhalten der Fibrinogenkonzentration in Prozent des Ausgangswertes nach isovolämischem Blutaustausch



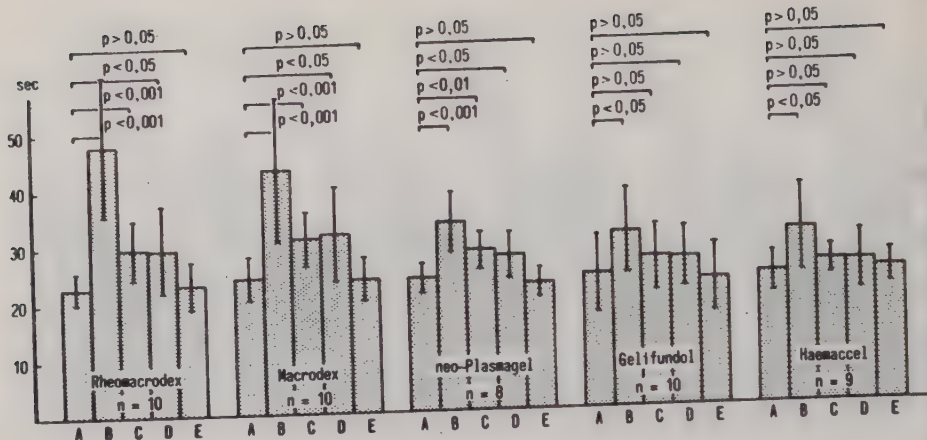
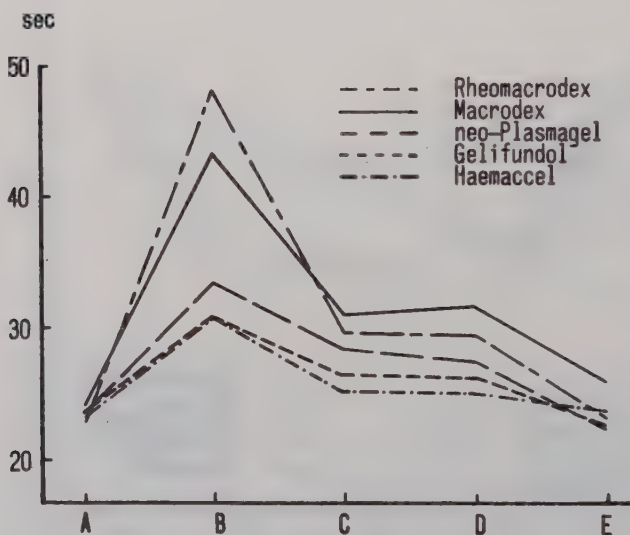


Abb. 11a und 11b: Verhalten der partiellen Thromboplastinzeit nach isovolämischem Blutaustausch



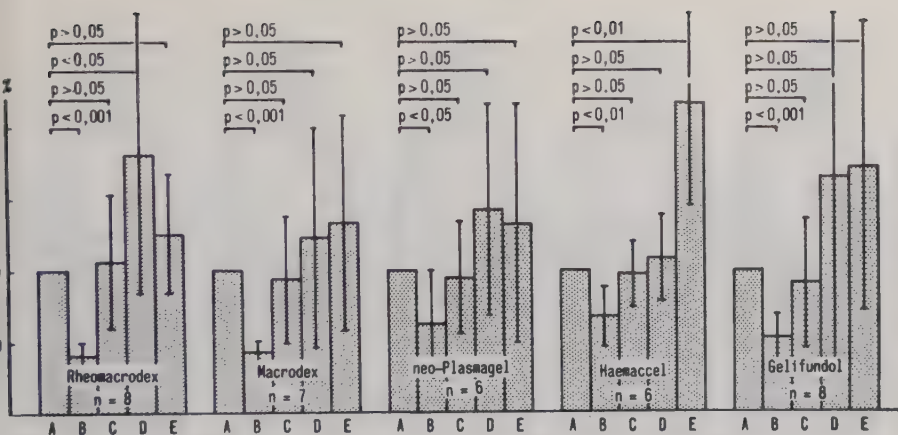
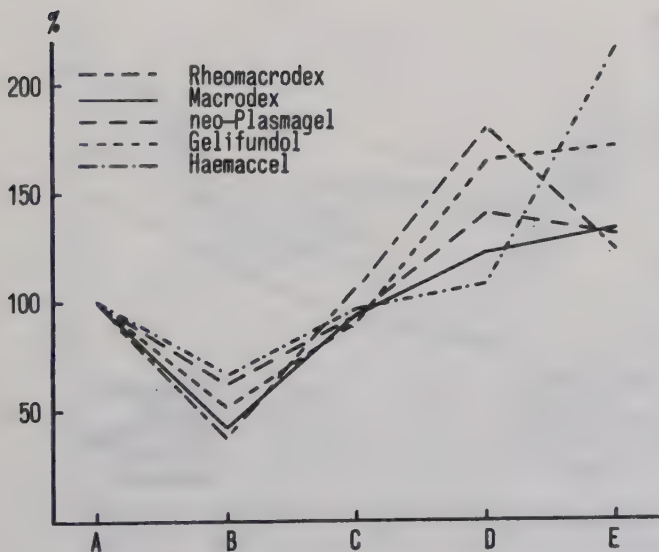


Abb. 12a und 12b: Verhalten der Aktivität des Faktors II in Prozent des Ausgangswertes nach isovolämischem Blutaustausch



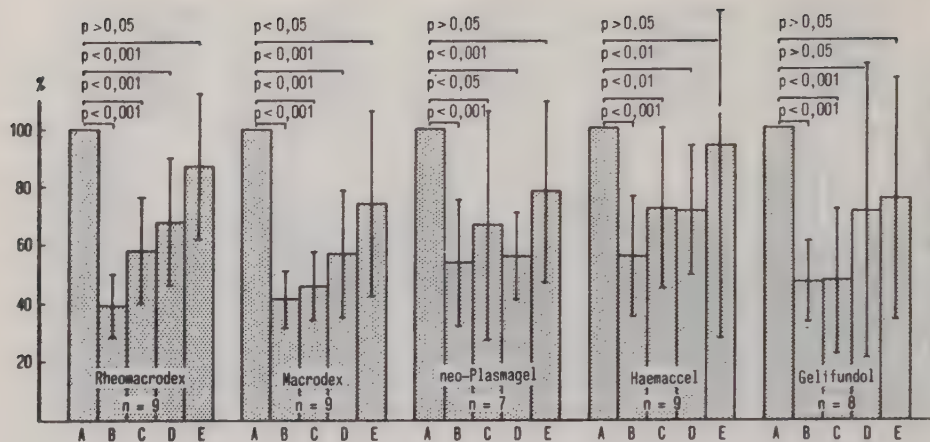
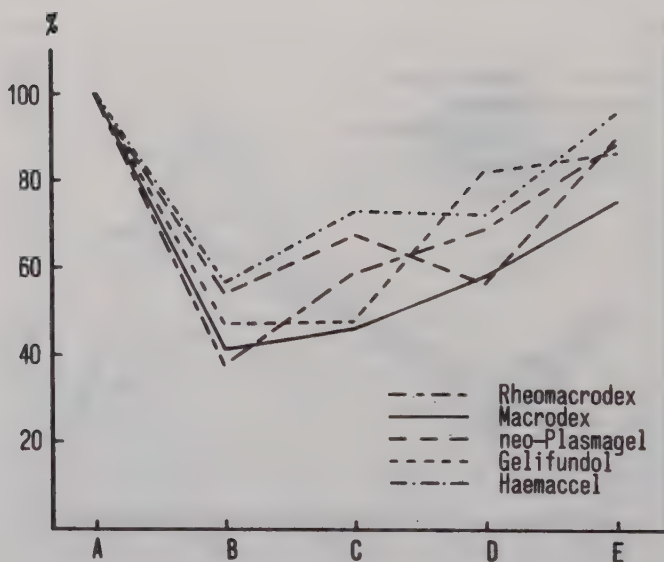


Abb. 13a und 13b: Verhalten der Aktivität des Faktors V in Prozent des Ausgangswertes nach isovolämischem Blutaustausch



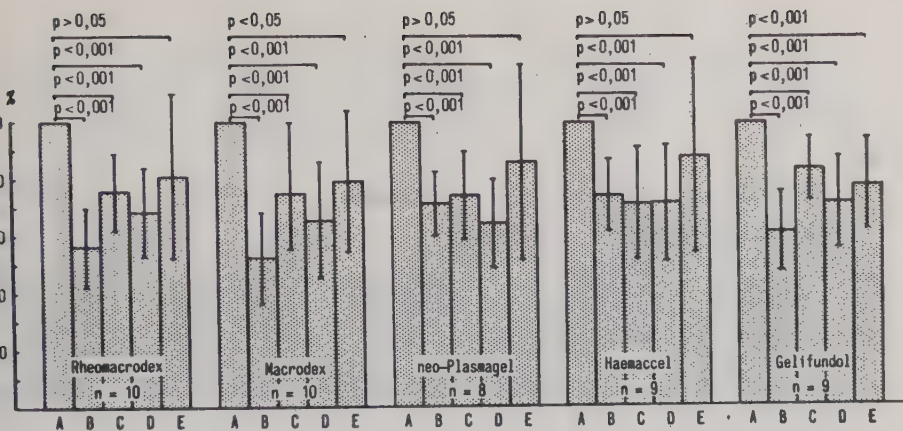
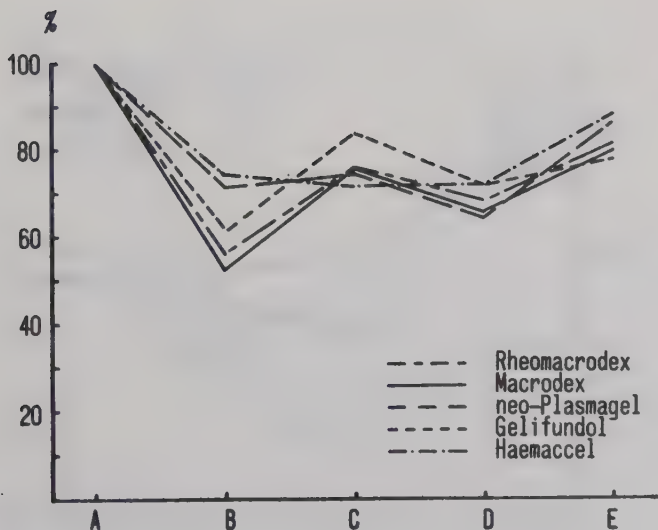


Abb. 14a und 14b: Verhalten der Thrombozytenzahl in Prozent des Ausgangswertes nach isovolämischem Blutaustausch



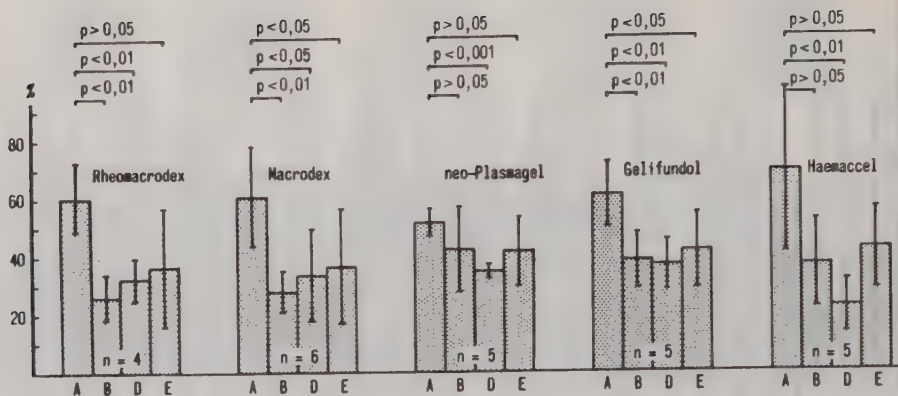
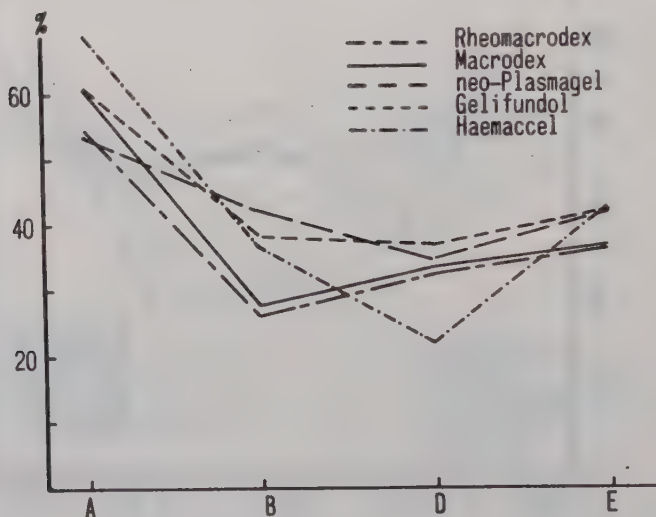


Abb. 15a und 15b: Verhalten der Zahl aggregierbarer Thrombozyten nach isovolämischem Blutaustausch ($P_0 - P_1$)/ P_0



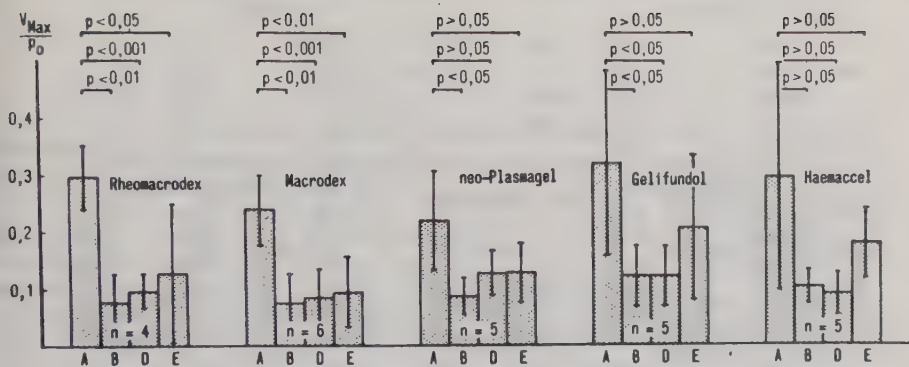
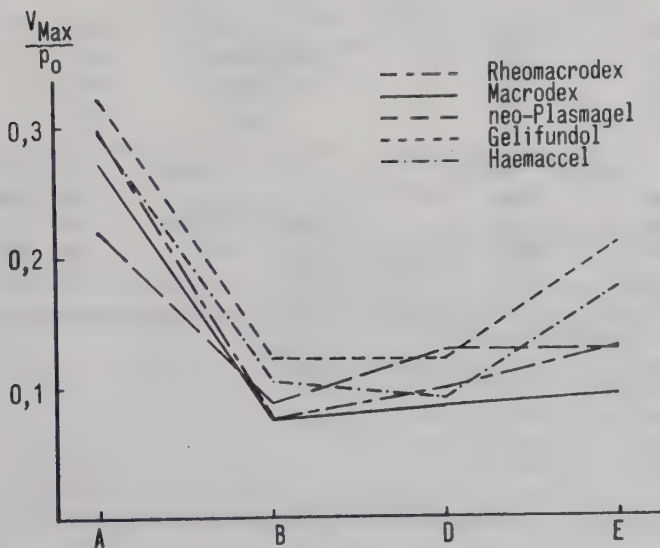


Abb. 16a und 16b: Verhalten der relativen maximalen Aggregationsgeschwindigkeit $V_{\max}/P_0$ nach isovolämischem Blutaustausch



	SAQ	f	MAQ	F-Wert
Haematokrit				
C	584,07	4	146,01	1,98
B(C)	3093,81	42	73,66	
A	8831,87	3	2943,95	184,79
A C	1683,92	12	140,32	8,80
Rest	2007,25	126	15,93	
Thrombozyten				
C	1594,95	4	398,73	,43
B(C)	37637,66	41	917,99	
A	10254,90	3	3418,30	16,43
A C	3444,41	12	287,03	1,38
Rest	25580,61	123	207,97	
TEG (r-Zeit)				
C	86,95	4	21,73	1,98
B(C)	252,33	23	10,97	
A	131,75	4	32,93	8,44
A C	34,99	16	2,18	,56
Rest	358,75	92	3,89	
TEG (k-Zeit)				
C	190,95	4	47,73	3,35
B(C)	327,57	23	14,24	
A	572,93	4	143,23	33,03
A C	316,19	4	79,04	18,23
Rest	398,87	92	4,33	
TEG (m _a)				
C	1935,89	4	483,97	2,47
B(C)	4503,55	23	195,80	
A	5911,54	4	1477,88	115,23
A C	667,77	16	41,73	3,25
Rest	1179,88	92	12,82	
Aggregation $P_0 - P_1 / P_0$				
C	383,93	4	95,98	,41
B(C)	4651,00	20	232,55	
A	12851,52	3	4283,84	20,06
A C	2129,76	12	177,48	,99
Rest	10681,34	60	178,02	
Aggregation V_{max} / P_0				
C	0603	4	,0150	1,23
B(C)	,2434	20	0121	
A	,5113	3	,1704	32,12
A C	,0356	12	,0029	,56
Rest	,3182	60	,0053	

	SAQ	f	MAQ	F-Wert
Fibrinogen				
C	15206,15	4	3801,53	6,24
B(C)	22528,62	37	608,88	
A	32960,40	3	10986,80	58,36
A C	2673,91	12	222,82	1,18
Rest	20894,73	111	188,24	
part. Thromboplastinzeit				
C	1214,80	4	303,70	2,78
B(C)	4577,44	42	108,98	
A	6434,37	4	1608,59	76,85
A C	1694,87	16	105,92	5,06
Rest	3516,44	168	20,93	
Thrombinzeit				
C	1239,86	4	309,96	12,96
B(C)	1004,24	42	23,91	
A	1867,91	4	466,97	73,71
A C	366,19	16	22,88	3,61
Rest	1064,22	168	6,33	
Faktor II				
C	10470,16	4	2617,54	,37
B(C)	208252,69	30	6941,75	
A	240828,71	3	80276,23	24,62
A C	58476,52	12	4873,04	1,49
Rest	293366,56	90	3259,62	
Faktor V				
C	6783,62	4	1695,90	1,10
B(C)	56938,36	37	1538,87	
A	27072,99	3	9024,33	14,33
A C	4232,17	12	352,68	,56
Rest	69900,13	111	629,73	
Viskosität				
C	1,55	4	,38	5,08
B(C)	2,75	36	,07	
A	20,67	4	5,16	395,16
A C	,53	16	,03	2,54
Rest	1,88	144	,01	

Tabelle 1: Varianztabelle (Erläuterungen Seite 43)

Vergleichsgruppen	Haematokrit					PTT					Thrombinzeit					TEG (k-Zeit)					TEG (α_a)					Viskosität				
	A	B	C	D	E	A	B	C	D	E	A	B	C	D	E	A	B	C	D	E	A	B	C	D	E	A	B	C	D	E
comacrodex - neo-Plasmagel	●					●					●	●	●	●		●					●	●	●					●	●	
comacrodex - Haemacel	●			●		●					●	●	●	●		●					●	●	●	●		●	●	●	●	●
comacrodex - Gelifundol	●					●					●	●	●	●		●					●	●	●			●	●	●	●	●
comacrodex - neo-Plasmagel	●					●					●	●	●	●		●					●	●	●					●		
comacrodex - Haemacel	●					●	●	●			●	●	●	●		●					●	●	●	●			●	●	●	●
comacrodex - Gelifundol	●					●					●	●	●	●		●					●	●	●			●	●	●	●	●

Tabelle 2: Signifikante Unterschiede zwischen dextran- und gelatinebehandelten Tiergruppen nach isovolämischem Blutaustausch

zu Seite 42,

Tabelle 1 : Varianztabelle

- SAQ - Summe der Abweichungsquadrate
- f - Freiheitsgrad
- MAQ - mittleres Abweichungsquadrat
- C - Präparategruppen
- B(C) - Tiere innerhalb der Gruppen
- A - Zeit
- A C - Wechselwirkung Zeit x Gruppe

Diskussion

Unsere tierexperimentellen Untersuchungen ergaben, daß bei der gewählten Versuchsanordnung die Veränderungen der gemessenen Parameter bei allen Plasmaersatzmitteln gleichsinnig waren und sich lediglich in ihrem Ausmaß unterschieden. Die Auswirkungen der Dextranpräparate waren deutlicher als die der Mittel auf Gelatinebasis, wobei für alle von uns verwendeten Parameter zu diskutieren ist, inwieweit ihr Einfluß auf Gerinnung und Thrombozytenfunktionen nur Ausdruck der Blutverdünnung oder spezifischer Effekte dieser Mittel ist.

Als ungefähres Maß für die Blutverdünnung kann die Hämatokritänderung angesehen werden. Mit ihr korrespondierende Werte der Gerinnungsanalysen und der Plättchenfunktionsprüfungen sind daher als Verdünnungseffekte zu deuten.

Der H ä m a t o k r i t fällt unmittelbar nach dem isovolämischen Blutaustausch bei den mit Dextran behandelten Tierkollektiven signifikant stärker ab als bei den Gruppen, die Gelatinelösungen erhielten. Dieses Ergebnis entspricht den von FISCHER (33), MÜLLER (54) und STEINBRUNN (70) mitgeteilten, die jeweils nach Dextraninfusionen stärkere Hämatokritsenkungen sahen als nach Gelatinepräparaten. Nach GRUBER (35) haben eine 2,5 %ige Lösung von Dextran 40 und eine 3,5 %ige Lösung von Dextran 70 etwa die gleiche onkotische Wirksamkeit wie Blut. Die von uns verwendeten Präparate Rheomacrodex (10 %ige Lösung von Dextran 40) und Macrodex (6 %ige Lösung von Dextran 60) sind hyperonkotisch und weisen deshalb einen stärkeren Volumeneffekt auf als die Gelatinepräparate. Dextran 40 hat initial die stärkste Volumenwirkung, aber schon nach wenigen Stunden besteht kein Unterschied mehr zu Dextran 60. Die Ursache liegt darin, daß sich in vitro die Wasser-

bindungskapazität als Ausdruck der osmotischen Wirksamkeit der beiden Dextranpräparate zwar erheblich unterscheidet, in vivo aber kommt als weiterer Faktor die schnellere Ausscheidung des niedermolekularen Dextrans durch die Niere hinzu, so daß die Wasserbindungskapazität für beide Dextrane in vivo als gleich groß angegeben wird (35).

Für Gelatinelösungen liegen keine vergleichbar genauen Angaben vor, da sich entsprechende Untersuchungen u. a. wegen der breiten Molekulargewichtsverteilung und der schnellen Ausscheidung als sehr schwierig erwiesen haben (35). GIEBEL und HORATZ (34) entnahmen gesunden Probanden 400 ml Blut, infundierten anschließend 500 ml verschiedener Plasmaersatzmittel und maßen das Blutvolumen mit einer Isotopenmethode. Sie bemerkten eine erhebliche Blutvolumenzunahme durch Rheomacrodex und Macrodex, während Haemaccel und Plasmagel das entzogene Volumen lediglich für 1 - 3 Stunden ersetzten. Rheomacrodex hatte initial eine stärkere Expansionswirkung als Macrodex, aber schon nach 2 Stunden war bei der Macrodexgruppe die Volumenwirkung stärker als bei Rheomacrodex und den Gelatinepräparaten.

Bei ähnlicher Versuchsanordnung kamen GRUBER und SIEGRIST (zitiert in 35) bereits vorher zu entsprechenden Resultaten.

In unseren Versuchen waren die Hämatokritwerte schon 4 Stunden nach dem Austausch weitgehend einander angeglichen und nahmen bis zum Versuchsende kontinuierlich weiter ab, da das bei den Blutentnahmen nach 4 Stunden (C) und 8 Stunden (D) auftretende Volumendefizit von 18 ml jeweils durch gleiche Mengen des entsprechenden Plasmaersatzmittels ausgeglichen wurde. Durch dieses Verfahren sollte eine Hypovolämie der Tiere in jedem Stadium des Versuchs verhindert werden.

Signifikante Unterschiede im Hämatokritverhalten der einzelnen Tiergruppen bestanden lediglich unmittelbar nach

dem Austausch zwischen Dextran- und Gelatinegruppen sowie nach 30 Stunden (E) zwischen mit Rheomacrodex und Haemac-cel behandelten Tieren. Das bedeutet, daß ein voneinander abweichendes Verhalten der übrigen gemessenen Parameter in dem Zeitraum zwischen 4 und 30 Stunden nach dem Aus-tausch nicht auf einer unterschiedlichen Verdünnung, son- dern auf spezifischen Wirkungen der einzelnen Plasmaer- satzmittel beruhen kann.

Die durch das T h r o m b e l a s t o g r a m m gemes- senen Werte geben einen Überblick über den gesamten Ge- rinnungsvorgang. Dieser war bei den Untersuchungen von RIEDEL (62) und MÜLLER (54) nach der Infusion von 1000 ml Haemacel innerhalb von 5 Stunden deutlich beschleunigt, eine Erhöhung der Gesamtgerinnungsaktivität, gemessen durch die Recalcifizierungszeit, wurde nach Haemacel- zusatz in vitro auch von LOSKE (47) beschrieben. Hierfür wurde die Calciumionenkonzentration von Haemacel (12,5 mval/l) verantwortlich gemacht, die möglicherweise durch eine Aktivierung der Vorphase zu einer Gerinnungs- steigerung führen sollte. LUDWIG et al. (48) sahen TEG- Veränderungen (r- und k-Zeit-Verkürzung, Zunahme von m_k) nach der Infusion von 1000 ml Gelifundol innerhalb von 30 Minuten. Sie führten dies auf eine Steigerung der Oberflächenaktivität durch das verwendete Gelatineprä- parat zurück, ohne allerdings nähere Angaben über diesen angenommenen Effekt zu machen. Bei anderen Untersuchern, so bei LUTZ (51) und bei TREDE (72), zeigten die Werte des TEG an, daß die Gerinnungsaktivität nicht nur durch Dextranpräparate, sondern auch, allerdings weniger ausge- prägt, durch Gelatinelösungen vermindert wurde. Unsere thrombelastografischen Messungen ergaben wie bei den letztgenannten Autoren eine Abnahme des Gerinnungs- potentials durch alle verwendeten Plasmaersatzmittel. Unmittelbar nach dem Austausch kam es zu einer Verlänge- rung der r- und k-Zeit. Nach 4 - 8 Stunden gingen die

Werte wieder in den Ausgangsbereich zurück. Die Maximalamplitude als Ausdruck der Thrombusfestigkeit blieb immer unter dem Wert, der zu Versuchsbeginn gemessen werden konnte. Hier waren auch statistisch die größten Unterschiede zwischen Dextran- und Gelatinepräparaten festzustellen, während sie bei der r-Zeit nicht und bei der k-Zeit nur unmittelbar nach dem Austausch signifikant auftraten.

Im Vergleich mit dem Hämatokritverhalten zeigt sich, daß die unterschiedliche Beeinflussung der k-Zeit durch Dextran- und Gelatinepräparate der verschieden starken Hämodilution entspricht. Die ausgeprägtere Abnahme der Maximalamplitude m_a bei den Dextrangruppen beruht auf einer Verminderung der Thrombusfestigkeit. Von DUGDALE et al. (25) und MUZAFFAR et al. (76) wurde als Ursache hierfür ein Einfluß der Dextrane auf die Gerinnselstruktur diskutiert.

Die Veränderungen, die den Fibrinogenspiegel nach der Gabe von Plasmaersatzmitteln betreffen, bestehen nach den Ergebnissen vieler Untersucher in einer Abnahme der Plasmafibrinogenkonzentration. Sie war bei Verwendung von Gelatinelösungen gering und unterschied sich deutlich von dem Verhalten nach Verabreichung von Dextranpräparaten (MÜLLER, 54; PFEIFER et al., 58, 59). Dextrane sollen auch nach FISCHER (33) den Fibrinogenspiegel stärker senken als es der gleichzeitigen Hämodilution, gemessen am Hämatokrit, entspricht. Für den stärkeren Fibrinogenanfall nach Dextrangabe wird einmal die schon von RICKETTS (63) beschriebene fibrinogenpräzipitierende Wirkung der Dextrane verantwortlich gemacht (58), zum anderen sollen es auch durch Dextrane aktivierte fibrinolytische Vorgänge sein, die zu einer Senkung des Fibrinogenspiegels führen (59). BERGENTZ et al. (11) konnten allerdings für Dextran 42 keinen über die Hämodilution hinausgehenden Abfall des Fibrinogengehalts im Plasma nachweisen. Sie stellten außerdem fest,

daß die fibrinogenpräzipitierende Wirkung von Dextranen nur an reinen Fibrinogenlösungen und nicht an Plasma beobachtet werden konnte.

Bei unseren Messungen blieb der Abfall des Fibrinogenspiegels unmittelbar nach dem Austausch im Streubereich der gleichzeitigen Hämatokritveränderungen und zeigte im weiteren Verlauf einen Wiederanstieg, der sich durch Neusynthese von Fibrinogen oder durch Einschwemmung aus Speichern in die Blutbahn erklären läßt. Entsprechend der stärkeren Blutverdünnung fiel bei den Dextrangruppen der Fibrinogenspiegel stärker ab als nach der Verabreichung von Gelatinelösungen. Ein signifikanter Unterschied zwischen der Rheomacrodexgruppe einerseits und der Haemacel und neo-Plasmagelgruppe andererseits ergab sich nur für den Vergleich des Gesamtverhaltens dieser Präparategruppen, nicht jedoch für einzelne Zeitpunkte. Die Ursache ist vermutlich in den großen Streuungen des Fibrinogenspiegels zu suchen.

Eine Aktivitätsverminderung der Faktoren II und V tritt sowohl nach Dextran- wie auch nach Gelatinepräparaten auf. MÜLLER (55), EICHLER und STEPHAN (27) und LOSKE (47) stellten dabei übereinstimmend fest, daß der Abfall der Faktorenaktivitäten nach Dextrangabe ausgeprägter ist als nach der Verabreichung von Gelatinelösungen. Hier kommt sicherlich wie auch bei unseren Versuchen der stärkeren Blutverdünnung durch die hyperonkischen Dextranlösungen die entscheidende Rolle zu. Bedingt durch die großen Streuungen bei der Faktorenbestimmung konnte zwar ein signifikanter Unterschied zwischen Dextran- und Gelatinegruppen nicht gefunden werden, doch lagen die Mittelwerte unmittelbar nach dem isovolämischen Blutaustausch bei mit Dextranlösungen behandelten Tieren unter denen der Tierkollektive, denen Gelatinepräparate verabreicht worden waren.

Die Verlängerung der p a r t i e l l e n T h r o m -
b o p l a s t i n z e i t war nach der Gabe von Dextran-
präparaten ausgeprägter als nach der Verabreichung von
Gelatinelösungen, obwohl auch hier der Verlauf innerhalb
der Versuchszeit für alle Präparatengruppen gleichartig
war. Unmittelbar nach dem Austausch bestanden signifi-
kante Abweichungen im Verhalten der Tiergruppen nach Dex-
tran- und nach Gelatinegabe, die beim Vergleich Macrodex-
Haemaccel auch noch nach 4 und 8 Stunden nachzuweisen
waren. Die Verlängerung der partiellen Thromboplastinzeit
kann durch die Verdünnung der im Test limitierenden Fak-
toren VIII und IX erklärt werden, wobei wieder der stär-
kere Einfluß der Dextranlösungen mit der durch sie ver-
ursachten ausgeprägteren Hämatokritsenkung korrespondiert.

Bei der Besprechung des Fibrinogenspiegels, der Faktoren
II und V und der partiellen Thromboplastinzeit fällt auf,
daß die unmittelbar nach dem Austausch bestehende Korre-
lation mit dem Hämatokrit ab der 4. Stunde nicht mehr be-
stand. Die Annäherung an den Ausgangswert und sogar über-
schießende Reaktionen wie beim Faktor II lassen erkennen,
daß die durch die Hämodilution hervorgerufene Verminde-
rung des Gerinnungspotentials durch Neubildung von Fakto-
ren oder Nachschub aus Depots wieder kompensiert wird.
Über die Verdünnung hinausgehende Einflüsse auf die Blut-
gerinnung konnten für die bisher besprochenen Parameter
weder nach Verabreichung von Dextran- noch nach Gabe von
Gelatinelösungen von uns festgestellt werden.

Um diesen Verdünnungseffekt deutlich aufzeigen und von
eventuellen anderen in-vivo-Wirkungen auf das Gerinnungs-
system abgrenzen zu können, wurde in vitro eine Verdün-
nungsreihe mit den gleichen Plasmaersatzmitteln und mit
physiologischer Kochsalzlösung angesetzt. Dabei zeigte
sich, daß bei Verdünnungen bis 40 %, wie sie auch maximal
in vivo erreicht wurden, keine unterschiedliche Beeinflus-
sung der partiellen Thromboplastinzeit auftrat. Die Ver-

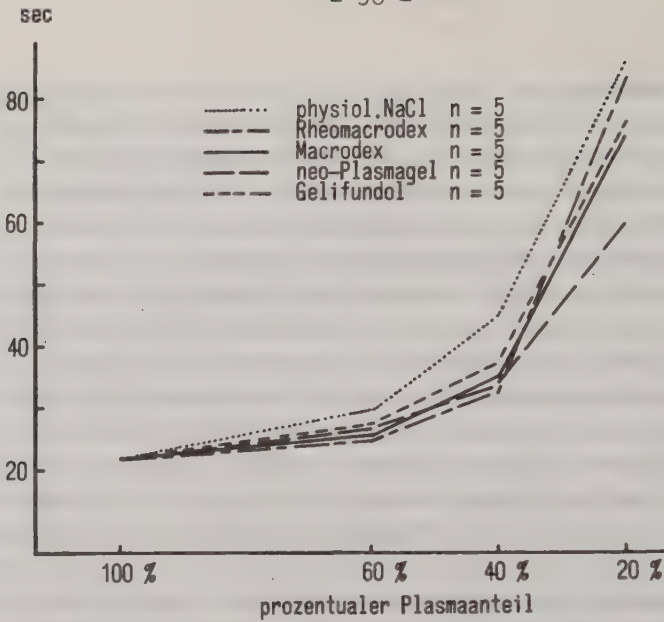
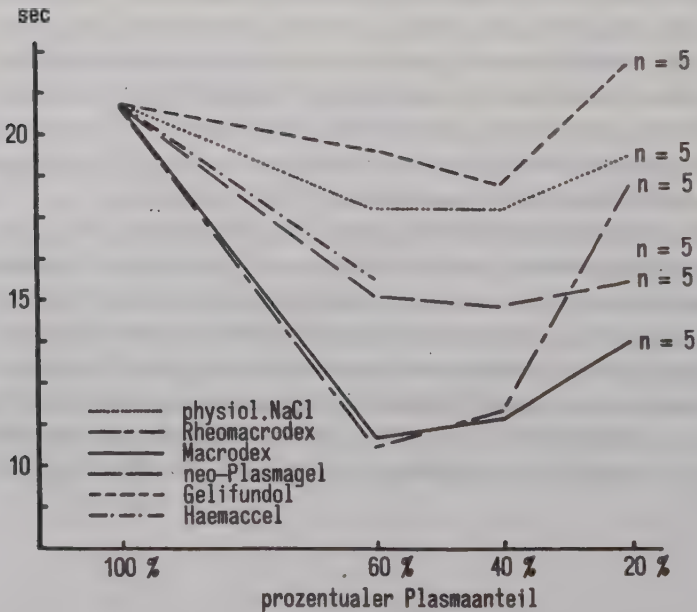


Abb. 17: Verhalten der partiellen Thromboplastinzeit bei in-vitro-Verdünnungsuntersuchungen

Abb. 18: Verhalten der Thrombinzeit bei in-vitro-Verdünnungsuntersuchungen



längerung der PTT war auch bei keinem Präparat stärker als der Verdünnung nach erwartet werden konnte. Mit Haemacel konnte diese Untersuchung nicht durchgeführt werden, da offensichtlich durch den hohen Calciumionengehalt von 12,5 mval/l die Ansätze mit Haemacel schon während der Inkubationszeit gerannen. (Abb. 17)

Wesentlich andere Ergebnisse erbrachte die Bestimmung der Thrombinzeit. Als Gruppentest der dritten Gerinnungsphase ist sie neben der im Test immer konstant zugeführten Thrombinmenge abhängig vom Fibrinogenspiegel, von der Geschwindigkeit der Fibrinpolymerisation und von den vorhandenen Antithrombinen. Alle von uns verwendeten Plasmaersatzmittel führten zu einer Verkürzung der Thrombinzeit, die bis zum Versuchsende anhielt. Der Einfluß der Dextranpräparate war zu jedem Zeitpunkt nach Austausch signifikant stärker als der von Gelatinelösungen. Ein reiner Verdünnungseffekt, bei dem die Verminderung von Antithrombinen der gleichzeitigen Senkung des Fibrinogenspiegels entsprechen würde, müßte zu einer mehr gleichartigen Verkürzung der Thrombinzeit durch die verschiedenen Plasmaersatzmittel führen. Die schon erwähnte in-vitro-Verdünnungsreihe erbrachte aber eine sehr unterschiedliche Beeinflussung der Thrombinzeit durch die verwendeten Präparate. (Abb. 18)

Bis zu einer Verdünnung mit einem Plasmaanteil von 40 % bewirkten Macrodex und Rheomacrodex die stärkste Verkürzung der Thrombinzeit, Gelifundol und physiologische Kochsalzlösung die geringsten Veränderungen, neo-Plasmagel und auch Haemacel lagen in ihrer Wirkung zwischen diesen beiden Gruppen. Haemacel konnte nur bei der 60 %igen Plasma verdünnung gemessen werden, bei Zugabe größerer Haemacelmengen kam es in vitro zur Spontangerinnung, was wiederum durch die hohe Calciumkonzentration erklärt werden kann.

Für die verwendeten Substanzen muß demnach eine beschleunigte

nigende Wirkung auf die Fibrinpolymerisation angenommen werden, die unterschiedlich stark ist. ABILDGAARD (1), RICKETTS (63), JACOBÆUS (42), LAURELL (45), LEWIS et al. (46) und KRAUSE et al. (44) wiesen einen fibrinoplastischen Effekt der Dextrane nach, der in einer Verkürzung der Thrombinzeit und einer Präzipitation bzw. Polymerisation von Fibrinogen, Fibrin und Fibrinmonomer zum Ausdruck kam. MÜLLER (54) und LOSKE (47) sahen bei in-vitro-Versuchen nach Haemaccelzusatz ebenfalls eine Verkürzung der Thrombinzeit, ohne näher darauf einzugehen.

Die Ergebnisse unserer Verdünnungsreihe lassen die Annahme zu, daß neben der Verdünnungswirkung auf vorhandene Antithrombine durch die Plasmaersatzlösungen und physiologische Kochsalzlösung auch eine beschleunigte Fibrinpolymerisation stattfindet, ausgelöst nicht nur durch Dextranpräparate, sondern auch durch neo-Plasmagel und möglicherweise Haemaccel. Nur die Plasmaverdünnung mit Gelifundol scheint sich ähnlich zu verhalten wie die physiologische Kochsalzlösung. Diese Beschleunigung der dritten Gerinnungsphase ist jedoch nicht gleichbedeutend mit einem gesteigerten Umsatz. Hierzu ist eine ausreichende Thrombinbildung Voraussetzung, also eine Aktivierung der Vorphase, für die aber die vorher beschriebenen Ergebnisse keine Hinweise geben.

Nach einem isovolämischen Blutaustausch wie auch nach Infusion von kolloidalen Plasmaersatzmitteln ist wegen der dabei auftretenden Blutverdünnung ein Abfall der Thrombozytenzahl zu erwarten. Das Ausmaß der Verminderung hängt von der verwendeten Dosis ab. Größere Mengen, die zu einer deutlichen Hämatokritsenkung führen, rufen auch entsprechend starke Veränderungen der Plättchenkonzentration hervor.

Bei unseren Untersuchungen fiel die Plättchenzahl unmittelbar nach dem Austausch im Vergleich zum Hämatokrit weniger stark ab, so daß man eine Einschleusung von Thrombozyten in den intravasalen Raum noch während des

Austauschvorgangs annehmen kann. Bis zur letzten Blutentnahme nach 30 Stunden stieg die Plättchenzahl wieder bis auf ca. 80 % der Ausgangswerte an, obwohl der Hämatokrit weiter sank. Über Herkunft und Alter der neu in die Blutbahn gelangten Thrombozyten kann keine Aussage gemacht werden.

Die Varianzanalyse zeigte keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der einzelnen Tiergruppen in bezug auf Abfall und Wiederanstieg der Thrombozytenkonzentration. Spezifische Einflüsse bestimmter Plasmaersatzmittel, auch auf die Geschwindigkeit des Plättchenersatzes, fehlen also offenbar.

Die von uns gewählte Methode der Plättchenaggregationsmessung nach HEINRICH (37) erlaubt eine quantitative und reproduzierbare Beurteilung der Thrombozytenfunktion. Die Aggregation wird durch Zugabe von Prokollagen ausgelöst und kommt damit dem physiologisch bei Intimaverletzungen ablaufenden Vorgang recht nahe, bei dem sich die Thrombozyten an freiliegendes Kollagen der subendothelialen Gefäßwand anlagern und aggregieren (BOUNAMEAUX, 17).

Die im Versuchsverlauf beobachtete Abnahme der von uns bestimmten Parameter $(P_0 - P_1)/P_0$ (Anteil aggregierbarer Thrombozyten) und $V_{\max}/P_0$ (maximale Aggregationsgeschwindigkeit bezogen auf den Ausgangswert der Plättchenzahl) zeigte, daß die durch Zugabe einer definierten Menge von Prokollagen ausgelöste Plättchenaggregation weniger Thrombozyten erfaßte bzw. langsamer ablief, daß also eine Störung der normalen Plättchenfunktion vorlag.

Der Quotient $V_{\max}/P_0$ ist der empfindlichere Indikator für die Funktionsfähigkeit der Thrombozyten, wie von HEINRICH et al. (39) durch den Vergleich zwischen gewaschenen und im eigenen Plasma resuspendierten mit unbehandelten Plättchen nachgewiesen werden konnte.

Andererseits steht die relative maximale Aggregationsge-

schwindigkeit bei semilogarithmischer Darstellung in einer linearen Beziehung zur Plättchenkonzentration. HEINRICH und HEY (38) stellten bei der Untersuchung menschlicher Thrombozyten fest, daß bei einer Senkung der Plättchenzahl auf ein Viertel des Vergleichswertes die Abnahme von $V_{\max}/P_o$ nur etwa die Hälfte betrug.

Bei unseren Versuchen fanden wir aber die relative maximale Aggregationsgeschwindigkeit im Vergleich zur Plättchenkonzentration deutlich stärker beeinträchtigt. Dies weist auf eine durch die verwendeten Plasmaersatzmittel verursachte Störung der Thrombozytenfunktion hin. Die Plättchenzahlsenkung allein hätte nach den Ergebnissen von HEINRICH und HEY (38) nicht zu einer so starken Verminderung von $V_{\max}/P_o$ führen können.

Über entsprechende Untersuchungen zur Plättchenfunktion nach Gabe von Dextranpräparaten liegen viele Mitteilungen vor, wobei nur BYDGEMAN (19) und WEISS (75) auch Bindegewebesuspensionen zur Aggregationsauslösung benutzten.

Alle Autoren fanden eine Einschränkung der Plättchenfunktion, die sich je nach angewandter Methode in einer Verminderung der Ausbreitungsfähigkeit (32, 59), der Adhäsivität (9, 19, 21, 32, 46, 67, 75) oder in einer Aggregationshemmung (6, 9, 19, 32, 75) äußerte.

Im Gegensatz zu den Angaben von FISCHER (33), SCHNEIDER et al. (67) und WEISS (75), die das Verhalten menschlicher Thrombozyten untersuchten, bildeten sich bei unseren Untersuchungen die Funktionsstörungen der Kaninchenthrombozyten aber nicht innerhalb des beobachteten Zeitraums von 30 Stunden zurück. Ein Grund dafür mag sein, daß die von uns im Austausch gegen Blut gegebene Menge von 30 ml / kg Körpergewicht des jeweiligen Plasmaersatzmittels die von anderen Autoren verwendete Dosierung zum Teil erheblich überschritt, und schon allein deswegen ein besonders deutlicher Effekt erwartet werden konnte.

Außerdem wurde 4 und 8 Stunden nach dem Austausch das für die Messungen benötigte Blutvolumen durch gleiche Mengen

Plasmaersatzmittel ausgeglichen, wodurch auch die inzwischen in die Blutbahn gelangten Thrombozyten einer erneut höheren Dextran- bzw. Gelatinekonzentration ausgesetzt waren als bei nur einmaliger Zufuhr dieser Stoffe.

CRONBERG et al. (21) fanden allerdings auch nach einmaliger Infusion von 1,5 g Dextran 70 pro Kilogramm Körpergewicht bei gesunden Menschen eine Senkung der Adhäsivität, die noch nach einer Woche gering nachweisbar war. Der Zeitpunkt der maximalen Wirkung des Dextrans auf die Plättchen wurde mit 3 - 6 Stunden (21) angegeben, anderen Untersuchungen zufolge lag er 4 Stunden (BENNETT et al., 9) bzw. 2 - 7 Stunden (BYDGEMAN und ELIASSON, 20) nach Verabreichung. Nach unseren Ergebnissen tritt aber die Funktionsstörung sofort nach der Gabe von Dextranlösungen ein, wie die Werte unmittelbar nach Austauschende (B) zeigen.

Berücksichtigt man die Dextrankonzentration in den Handelspräparaten Rheomacrodex (10 % Dextran 40) und Macrodex (6 % Dextran 60), so zeigt sich die stärkere Wirkung des höhermolekularen Dextrans auf die Thrombozytenfunktion, da beide zumindest anfangs zu etwa gleich starken Veränderungen führen. Ähnliche Ergebnisse wurden von BYDGEMAN und ELIASSON (19, 20, 28) und CRONBERG (22) für den Vergleich von Dextran 70 gegen Dextran 40 mitgeteilt.

Über den Mechanismus der hemmenden Wirkung der Dextrane auf die Thrombozytenfunktion bestehen seither nur Hypothesen. BARNHART und QUINTANA (6) wiesen elektronenoptisch nach, daß nach Gabe von niedermolekularem Dextran die Plättchen sich sowohl morphologisch wie auch funktionell anders verhalten als nach Gabe von Elektrolyt- oder Dextroselösungen. Die Thrombozyten hatten weniger und plumpere Pseudopodien und verhielten sich auf einer Filmoberfläche anders als die der Kontrollgruppen. Die Aggregationsfähigkeit nach Zugabe von ADP oder Fibrinogenspaltprodukten war deutlich beeinträchtigt. Daraus schlossen die Autoren auf eine Anlagerung von Dextranmo-

lekülen an die Thrombozytenoberfläche ("coating"). Die Bindung von ^{14}C -markiertem Dextran an die Plättchenmembran konnten ROTHMAN et al. (65) schon 1957 nachweisen. SEAMAN und BROOKS (66) sahen nach Dextraneinwirkung auf plättchenreiches Plasma eine Zunahme des Zeta-Potentials der Thrombozyten, d.h. die elektrische Ladung an der Oberfläche wird stärker negativ. Dies führt zu einer stärkeren Abstoßungsreaktion der Plättchen voneinander, so daß die Suspensionsstabilität steigt und die Adhäsion an die gleichfalls mit einer Dextranschicht überzogenen Gefäßinnenwände (3, 12) wie auch die Aggregation erschwert werden.

Die bei einigen in-vitro-Versuchen (20, 21, 32) fehlende Hemmung der Plättchenfunktion nach Dextranzusatz läßt sich mit dieser Betrachtungsweise aber nicht erklären. BYDGEMAN und ELIASSON (20) vermuteten daher als Ursache der in-vivo-Wirkung der Dextrane die Hemmung eines hypothetischen Plasmafaktors von hoher Umsatzgeschwindigkeit, der für eine normale Adhäsivität der Thrombozyten erforderlich sein könnte.

Mögliche Veränderungen des Aggregationsverhaltens menschlicher Thrombozyten nach in-vitro-Zugabe von Dextran- bzw. Gelatinepräparaten zu plättchenreichem Plasma (PRP) werden zur Zeit von HEY (41) untersucht. Werden jeweils 3 Teile PRP mit 1 Teil der zu untersuchenden Lösung vermischt und die prokollageninduzierte Thrombozytenaggregation mit dem beschriebenen Verfahren gemessen, so zeichnet sich nach den bisherigen Ergebnissen (8 oder 9 Proben je Gruppe) keine signifikante Verminderung des Anteils aggregierbarer Plättchen bzw. der maximalen Aggregationsgeschwindigkeit ab. (Tabelle 3)

Entgegen den von Fischer (32) und Pfeifer (59) mitgeteilten Befunden konnten wir auch nach Gabe von Gelatinelösungen im Austausch gegen gleiche Mengen Blut eine deutliche, bei den mit neo-Plasmagel und Gelifundol behandelten Gruppen signifikante Verringerung der maximalen Aggregationsgeschwindigkeit beobachten. Bis zum Versuchsende

Parameter	Mischung	n	Mittelwert	Standard- abweichung
$\frac{P_0 - P_1}{P_0} (\%)$	PRP PAP	9	81,56	11,74
	PRP phys.NaCl	8	76,75	10,76
	PRP Gelifundol	9	77,00	11,15
	PRP Macrodex	8	74,75	15,15
$\frac{V_{\max}}{P_0} (\text{min}^{-1})$	PRP PAP	9	1,98	1,0
	PRP phys.NaCl	8	1,65	0,54
	PRP Gelifundol	9	1,71	0,76
	PRP Macrodex	8	1,96	0,76

Tabelle 3: Aggregationsverhalten menschlicher Thrombozyten in plättchenreichem Plasma (PRP) nach Mischung mit plättchenarmem Plasma (PAP), physiologischer Kochsalzlösung, Gelifundol und Macrodex (nach HEY, 41).

(Als Maß für die maximale Aggregationsgeschwindigkeit $V_{\max}$ wurde hier die Extinktionsänderung pro Zeiteinheit verwendet. Wir gingen bei unseren Untersuchungen von der damit korrespondierenden Plättchenzahländerung pro Zeiteinheit aus.)

waren aber die Meßwerte wieder so weit angestiegen, daß hier - im Gegensatz zu den Dextrangruppen - keine signifikante Differenz zum Ausgangswert mehr bestand. Das Aggregationsverhalten der Plättchen scheint sich demnach nach Anwendung der Gelatinepräparate schneller zu normalisieren.

Diese Beobachtung erklärt sich wenigstens teilweise aus der unterschiedlichen Verweildauer der Plasmaersatzstoffe in der Strombahn. Nach Angaben von GRUBER (35) werden die Hauptanteile der Gelatinelösungen innerhalb weniger Stunden im Urin ausgeschieden. Die Plasmadextrankonzentration fällt nach Infusion von Rheomacrodex initial schnell und erst nach 3 - 6 Stunden langsamer ab. Nach der Gabe von Dextran 75 verringert sich dessen Plasmaspiegel langsam und kontinuierlich (35).

Dementsprechend hält die Wirkung von Dextran 60 auf die maximale Aggregationsgeschwindigkeit im Vergleich zu den übrigen Gruppen am längsten an.

Nach diesen Ergebnissen erscheint die Infusion von Plasmaersatzpräparaten in klinischen Situationen gerechtfertigt, in denen mit einem erhöhten Thromboserisiko gerechnet werden muß. Neben einer unspezifischen Wirkung kolloidaler Plasmaersatzstoffe, die durch Verbesserung der Makro- und Mikrozirkulation einer Thrombosebildung entgegenwirken, üben die Dextranpräparate einen spezifischen Einfluß auf die Thrombogenese aus. GRUBER (35) verglich die Häufigkeit experimenteller Thrombosen nach Anwendung von blutisoonkotischen Albumin- und Dextran-77-Lösungen bei Kaninchen und konnte eine signifikant ($p < 0,05$) geringere Thrombosefrequenz nach Dextrangabe feststellen. Klinische Untersuchungen mit ähnlichen Ergebnissen liegen in großer Zahl vor (2, 3, 10, 15, 20, 29, 43, 69, 73). Als wesentlicher Mechanismus dieser spezifischen Dextranwirkung gilt der oben diskutierte Einfluß auf die Thrombozyten und die Gefäßwand.

Zur gezielten Thromboseprophylaxe sind Dextrane mit einem mittleren Molekulargewicht von 60 000 - 70 000 wegen der länger anhaltenden und pro Gewichtseinheit auch stärkeren Wirkung als bei Dextran 40 vorzuziehen. Umgekehrt erscheint eine vorsichtige Dosierung oder auch ein Verzicht auf die Anwendung von Dextranen dann geboten, wenn eine Thrombozytenfunktionsstörung oder andere Gerinnungsstörungen stärkeren Grades vorliegen, da sonst die physiologische Blutstillung noch zusätzlich beeinträchtigt würde und größere Blutverluste, z. B. nach chirurgischen Eingriffen, resultieren könnten (32, 50).

Die von uns festgestellte Hemmung der Plättchenaggregationsfähigkeit durch Gelatinepräparate bedarf einer eingehenden klinischen Überprüfung, bevor man aus den Ergebnissen von Tierversuchen mit Kaninchen bei einer erheblich über dem üblichen therapeutischen Bereich liegenden Dosierung Rückschlüsse auf die Verhältnisse beim Menschen ziehen darf.

Die vor allem von FISCHER (33) und DEUTSCH (23) beschriebene Aktivierung der Fibrinolyse konnte bei unseren Versuchen durch die Bestimmung der E u g l o b u l i n - l y s e z e i t nach Dextrangabe nicht gefunden werden, ebenso wenig nach Verabreichung von Gelatinelösungen. Hierfür ist möglicherweise ein anderes Verhalten des fibrinolytischen Systems bei Kaninchen verantwortlich. Andererseits sahen auch DUGDALE et al. (25), BERGENTZ et al. (11), CRONBERG et al. (21) und NILSSON und EIKEN (57) keine Aktivierung der Fibrinolyse nach Dextrangaben.

Die Messung der B l u t v i s k o s i t ä t führten wir mit einem Ostwald-Viskosimeter durch. Die Bestimmungen erfolgten dabei ohne Berücksichtigung der Schergeschwindigkeit ("shear rate"), die bei anderen Geräten z. B. durch ein Kegel-Platte-System variiert werden kann

und dadurch eine den verschiedenen Strömungsverhältnissen in bestimmten Kreislaufabschnitten angepaßte Viskositätsbestimmung erlaubt.

Nach den Ergebnissen von BOLLINGER et al. (13), die mit Humanblut gewonnen wurden, spielt aber bei Hämatokritwerten unter 30 % die Schergeschwindigkeit des Blutes nur noch eine geringe Rolle. Die Hämatokritausgangswerte lagen bei unseren Versuchen in der Regel zwischen 27 % und 30 %.

Für den klinischen Einsatz der Plasmaersatzstoffe ist es wichtig, daß sie in der Lage sind, eine pathologisch gesteigerte Blutviskosität zu senken, um dadurch die periphere Zirkulation günstig zu beeinflussen.

Messungen der Eigenviskosität verschiedener Plasmaersatzmittel ergaben bei BARRAS (8) und ROKA (64), daß die Gelatinepräparate eine geringere Viskosität haben als Blut mit einem Hämatokrit von 40 % bzw. 47 %. Rheomacrodex war visköser, Macrodex hatte bei diesen Untersuchungen etwa die gleiche Viskosität wie Blut. Bei der Viskositätsbestimmung der reinen Plasmaersatzstoffe kamen wir zu folgenden Ergebnissen: die relative Viskosität, bezogen auf die Durchlaufgeschwindigkeit von Aqua dest. bei 38°C betrug für

Rheomacrodex	5,18
Macrodex	3,30
Gelifundol	2,03
Haemaccel	1,79
neo-Plasmagel	1,69

Die relative Gesamtblutviskosität bei unbehandelten Tieren lag bei ca. 2,86.

Die teils höhere, teils geringere Viskosität der Plasmaersatzmittel im Vergleich zu Blut wirkt sich in vitro und in vivo unterschiedlich aus. In vitro wurden von BARRAS (8), BOLLINGER et al. (13) und RAND und LACOMBE (60) eine teilweise beträchtliche Viskositätszunahme des Blutes nach Dextransugabe zu Plasma bei konstant gehaltenem

nem Hämatokrit gesehen. Zumischung von Gelatinelösungen erhöhte nach den Angaben von SCHMIDT (68) die Viskosität nur leicht oder senkte sie sogar geringfügig (8).

Wie unsere Versuche zeigten, kann aber bei Gabe von Plasmaersatzstoffen in vivo von einer Steigerung der Viskosität keine Rede sein, denn die erzielte Blutverdünnung, meßbar am Hämatokritabfall, spielt hier die entscheidende Rolle. BOLLINGER et al. (13) und SCHMIDT (68) kamen zu ähnlichen Ergebnissen und stellten die wesentliche Bedeutung des Hämatokritwertes neben den weiteren Faktoren Temperatur und Plasmaeiweißkonzentration für die Blutviskosität heraus.

Zur Überprüfung der Eigenwirkung infundierter Plasmaersatzmittel auf die Blutviskosität stellten wir mit Kaninchenblut, das wir zwei Tieren entnommen hatten, Verdünnungsreihen mit physiologischer Kochsalzlösung her. Die Hämatokritwerte bei den Viskositätsmessungen lagen zwischen 30 % und 60 % der Ausgangswerte, also in dem Bereich, der auch durch den Blutaustausch in vivo erreicht wurde. Der Vergleich der in Abb. 19 mit "physiolog. NaCl" bezeichneten in-vitro-Verdünnungsreihe mit den Ergebnissen unserer Tierversuche zeigt deutlich, daß die Senkung der Viskosität, die zweifellos hauptsächlich auf dem Hämatokritabfall beruht, wegen der Eigenviskosität der Plasmaersatzmittel in vivo nicht so stark ist wie bei der Blutverdünnung in vitro mit rheologisch inerten Flüssigkeiten wie physiologischer Kochsalzlösung. Abb. 19 läßt die Auswirkungen der unterschiedlich hohen Eigenviskosität besonders bei niedrigen Hämatokritwerten gut erkennen.

Die Dextranpräparate unterschieden sich signifikant von den Gelatinepräparaten, wobei neo-Plasmagel trotz der niedrigsten relativen Eigenviskosität bei Anwendung in vivo offenbar die Blutviskosität stärker beeinflußt als Gelifundol und Haemaccel. Dementsprechend unterschieden sich auch die Dextrangruppen von der neo-Plasmagel-Gruppe weniger stark.

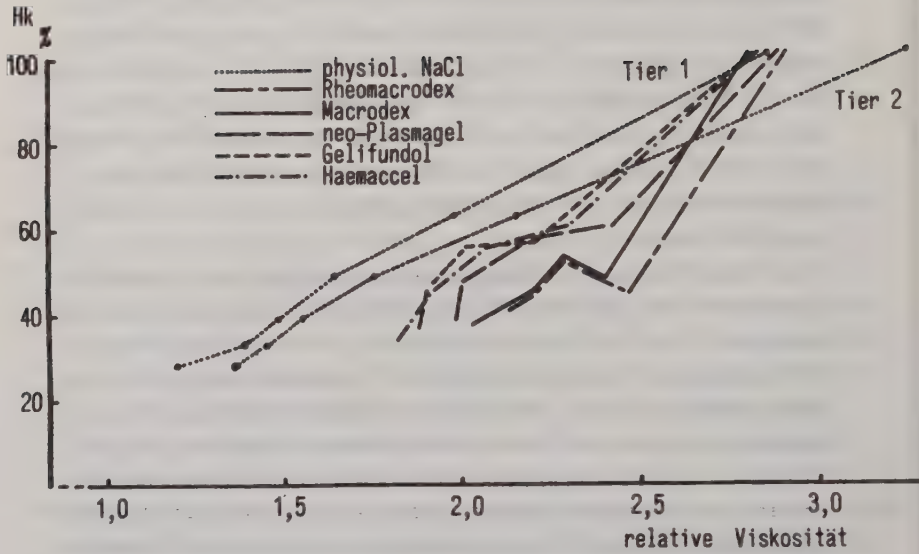


Abb. 19 Verhalten der Viskosität im Verhältnis zum Hämatokrit

Zusammenfassung

In Tierexperimenten wurde an Kaninchen der Einfluß von kolloidalen Plasmaersatzmitteln auf Blutgerinnung, Thrombozytenfunktion und Viskosität untersucht. Die Menge der verwendeten Plasmaersatzlösungen betrug 30 ml pro kg Körpergewicht und wurde im isovolämischen Austausch gegen Blut verabreicht.

Zur Anwendung kamen im Handel erhältliche Mittel auf Dextran- (Macrodex, Rheomacrodex) und Gelatinebasis (neo-Plasmagel, Haemaccel, Gelifundol).

Die untersuchten Präparate verursachten gleichsinnige Veränderungen aller gemessenen Parameter, die sich lediglich in ihrem Ausmaß unterschieden.

Der Hämatokrit fiel nach Gabe von Dextranlösungen signifikant stärker ab als nach Gelatinepräparaten. Dieser deutlichere Volumeneffekt erklärt sich durch die hyperonkotischen Eigenschaften der verwendeten Dextranlösungen. Verursacht durch die Blutverdünnung sah man unmittelbar nach dem isovolämischen Blutaustausch gegen kolloidale Plasmaersatzmittel eine Verminderung der durch das TEG gemessenen Gesamtgerinnungsaktivität, die im einzelnen durch eine Abnahme der Fibrinogenkonzentration, der Faktoren II und V und eine Verlängerung der partiellen Thromboplastinzeit zum Ausdruck kam. Der Einfluß der Dextranpräparate war ausgeprägter und unterschied sich teilweise signifikant von dem der Mittel auf Gelatinebasis.

Im weiteren Beobachtungszeitraum bis 30 Stunden nach dem Austausch normalisierten sich die Gerinnungswerte wieder, zum Teil traten auch Rebound-Effekte auf.

Ein spezifischer Effekt aller verwendeten Plasmaersatzmittel zeigte sich in einer Verkürzung der Thrombinzeit, wobei sich die mit Dextranlösungen behandelten Tiergruppen signifikant von den Kollektiven unterschieden, die Gelatinepräparate erhalten hatten.

Eine über den Verdünnungseffekt hinausgehende Beeinflussung der Thrombozytenzahl war nicht festzustellen. Der initialen Plättchenzahlsenkung folgte noch innerhalb des Beobachtungszeitraums eine Annäherung an die Ausgangswerte.

Die Gabe kolloidaler Plasmaersatzmittel führte zu einer Beeinträchtigung der Thrombozytenfunktion. Die Zahl aggregierbarer Plättchen und die maximale Aggregationsgeschwindigkeit waren zu jedem Zeitpunkt stärker beeinträchtigt als es der gleichzeitigen Plättchenzahländerung entsprach.

Nach der Gabe von Dextranlösungen war die Funktionsstörung ausgeprägter als nach Gelatinepräparaten.

Alle verwendeten Plasmaersatzmittel verursachten eine Abnahme der Gesamtblutviskosität, die durch den Hämatokritabfall zu erklären ist. Besonders bei niedrigen Hämatokritwerten zeigte sich die im Vergleich zu Gelatinepräparaten hohe Eigenviskosität der Dextranlösungen in einer deutlich geringeren Abnahme der Gesamtblutviskosität.

Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

Abb.		Seite
1	Schema des Geräteaufbaus zur Messung der Thrombozytenaggregation (nach M.HEINRICH, 40)	18
2	Verlaufsbeispiel einer Thrombozytenaggregation (nach D.HEINRICH und HEY, 38)	18
3	Thrombozyteneichkurve, Abhängigkeit der Extinktion von der Thrombozytenzahl in plättchenreichem Plasma	20

Abb. 4 bis 16:

Verhalten der gemessenen Parameter nach isovolämischem Blut-austausch (a = Säulendiagramme, b = Verlaufskurven)

4a, 4b	Hämatokrit	29
5a, 5b	Relative Viskosität	30
6a, 6b	r-Zeit des TEG	31
7a, 7b	k-Zeit des TEG	32
8a, 8b	Maximalamplitude m_a des TEG	33
9a, 9b	Thrombinzeit	34
10a, 10b	Fibrinogenkonzentration	35
11a, 11b	Partielle Thromboplastinzeit	36
12a, 12b	Aktivität des Faktors II	37
13a, 13b	Aktivität des Faktors V	38
14a, 14b	Thrombozytenzahl	39

Abb.		Seite
15a, 15b	Zahl aggregierbarer Thrombozyten	40
16a, 16b	Relative maximale Aggregations- geschwindigkeit	41
17	Verhalten der partiellen Thromboplastinzeit bei in- vitro-Verdünnungsuntersuchungen	50
18	Verhalten der Thrombinzeit bei in-vitro-Verdünnungsuntersuchungen	50
19	Verhalten der Viskosität im Verhältnis zum Hämatokrit	62
Tabelle 1	Varianztabelle	42
Tabelle 2	Signifikante Unterschiede zwischen dextran- und gelatinebehandelten Tiergruppen nach isovolämischem Blutaustausch	43
Tabelle 3	Ergebnisse der Thrombozytenaggre- gation bei in-vitro-Mischungsver- suchen (nach HEY, 41)	57

Literatur

- 1) ABILDGAARD, U.
Acceleration of fibrin polymerization by dextran and ficoll. Interaction with calcium and plasma proteins
Scandinav.J.clin.& Lab.Invest. 18, 518 (1966)
- 2) AHLBERG, A., G. NYLANDER, B. ROBERTSON, S. CRONBERG and I. M. NILSSON
Dextran in prophylaxis of thrombosis in fractures of the hip
Acta chir.scand., Suppl. 387, 83 (1968)
- 3) ATIK, M., J. W. HARKESS and H. WICHMAN
Prevention of fatal pulmonary embolism
Surgery, Gynec. & Obstetr. 130, 403 (1970)
- 4) ARFORS, K. E. H. C. HINT, F. N. MCKENZIE, N. A. MATHESON and E. SVENSJÖ
Counteraction of platelet activity using laser induced endothelial trauma
Thrombos.Diathes.haemorrh., Suppl. 42, 315 (1970)
- 5) BACH, H. G. und H. GRAEFF
Klinische Daten zur Wirksamkeit des niedermolekularen Dextrans
Geburtshilfe und Frauenheilkunde 24, 506 (1964)
- 6) BARNHART, M. I. and C. QUINTANA
Platelet alterations with dextran
Blood 30, 541 (1967)
- 7) BARRAS, J.-P.
Exposé general de rheologie sanguine
Institut de Recherche Cardio-angéiologique
Fribourg /Suisse
- 8) BARRAS, J.-P.
Viscosité apparente de suspensions d'hematies dans differents substituts du plasma
Institut de Recherche Cardio-angéiologique
Fribourg /Suisse
- 9) BENNETT, P. N., D. P. DHALL, F. N. MCKENZIE, N. A. MATHESON
Effects of dextran infusion on the adhesiveness of human blood platelets
The Lancet II, 1001 (1966)
- 10) BENNETT, P. N., D. P. DHALL, N. A. MATHESON
Effect of dextran 70 infusions on platelet adhesiveness after operation
Brit. J. Surg. 55, 289 (1968)

- 11) BERGENTZ, S., O. EIKEN, I. M. NILSSON
The effect of dextran of various molecular weight
on the coagulation in dogs
Thrombos.Diathes.haemorrh. 6, 15 (1961)
- 12) BLOOM, W. L., D. S. HARMER, M. F. BRYANT and
S. S. BREWER
Coating of vascular surfaces and cells
A new concept in prevention of intravascular
thrombosis
Proc.Soc.exp.Boil.Med. 115, 384 (1964)
- 13) BOLLINGER, A., E. LÜTHY, E. JENNY
Vollblutviskosität bei verschiedenen Schergeschwin-
digkeiten und ihre Beeinflussung durch nieder-
molekulares Dextran
Klin.Wschr. 45, 939 (1967)
- 14) BOLLINGER, A., H. J. SIMON, R. KÖHLER, E. LÜTHY
Wirkung von niedermolekulärem Dextran auf Blutvis-
kosität und Extremitätendurchblutung
Zschr.Kreislauff. 57, 456 (1968)
- 15) BONNAR, J. and J. WALSH
Prevention of thrombosis after pelvic surgery
by british dextran 70
The Lancet I, 614 (1972)
- 16) BORN, G. V. R.
Quantitative investigation into the aggregation
of blood platelets
J.Physiol. 162, 67 (1962)
- 17) BOUNAMEAUX, Y.
L'acolement des plaquettes aux fibres
sous endothéliales
Thrombos.Diathes.haemorrh. 6, 504 (1961)
- 18) O'BRIEN, J. R.
Platelet aggregation II - some results from a new
method of study
J.clin.Pathol. 15, 446 (1962)
- 19) BYDGEMAN, S.
Experimental studies on the antithrombotic effect
of dextran
Acta chir.scand., Suppl.387, 44 (1968)
- 20) BYDGEMAN, S. and R. ELIASSON
Effect of dextrans on platelet adhesiveness and
aggregation
Scandinav.J.clin. & Lab.Invest. 20, 17 (1967)
- 21) CRONBERG, S., B. ROBERTSON, I. M. NILSSON and
J.-E. NILEHN
Suppressive effect of dextran on platelet adhesive-
ness
Thrombos.Diathes.haemorrh. 16, 384 (1966)

- 22) CRONBERG, S.
Untersuchungen über Plättchenfunktionen nach
Dextranzufuhr
Folia haemat. (Leipzig) 92, 491 (1969)
- 23) DEUTSCH, E.
Die Antikoagulantien in der Therapie der peripheren
arteriellen Durchblutungsstörungen
Wiener klin.Wschr. 76, 151 (1964)
- 24) DHALL, D. P., D. R. HARPER, F. N. MCKENZIE and
N. A. MATHESON
Aggregation of human platelets by dextran
Nature 210, 745 (1966)
- 25) DUGDALE, M., J. D. NOFZINGER and F. MURPHEY
Some effects of low molecular weight dextran on
coagulation
Thrombos. Diathes.haemorrh. 15, 118 (1966)
- 26) EICHLER, J. und G. STEPHAN
Vergleichende Untersuchungen nach Infusion
von Plasmaexpandern
Münchener Med.Wschr. 26, 1420 (1967)
- 27) EICHLER, J. and G. STEPHAN
The effect of plasma substitutes on coagulation
Bibl.haemat. 33, 452 (1969)
- 28) ELIASSON, R.
The influence of dextrans on hemostasis and
thrombus formation
Acta Acad.Reg.Scient.Upsaliensis 12, 77 (1969)
- 29) ELSNER-MACKEY, P., O. LEDERMAIR, H. SCHOSTOK,
H. VINAZZER
Zur Wirkung von Macrodex auf die postoperative
Thromboemboliefrequenz
Wiener med.Wschr. 119, 149 (1969)
- 30) EUFINGER, H.
Schock und Plasmaexpander
in: Schock und Plasmaexpander (Hrsg. Horatz/Frey)
Springer-Verlag (1964)
- 31) FEISSLY, R.
Phase microscopy and the enumeration of blood
platelets
Little Brown and Comp., Boston 1961
- 32) FISCHER, M.
Das Verhalten einiger Thrombozytenfunktionen in
Gegenwart verschiedener Volumenersatzmittel
Folia haemat. (Leipzig) 92, 485 (1969)
- 33) FISCHER, M.
The effect of different plasma volume expanders
(Rheomacrodex and Haemaccel) on the fibrinolytic
system and some platelet functions
Bibl.haemat. 33, 457 (1969)

- 34) GIEBEL, O. und K. HORATZ
Behaviour of blood volume and its components
after replacement with dextran and gelatin plasma
substitutes following bleeding in the healthy
young male
Bibl.haemat. 34, 171 (1969)
- 35) GRUBER, U. F.
Blutersatz
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1968)
- 36) HARTERT, H.
Blutgerinnungsuntersuchungen mit der Thrombelastographie, einem neuen Untersuchungsverfahren
Klin.Wschr. 26, 577 (1948)
- 37) HEINRICH, D.
Untersuchungen über die Wechselwirkungen zwischen
Prokollagen und Thrombozyten
Inaugural-Dissertation, Gießen 1968
- 38) HEINRICH, D. und D HEY
The pathological physiology of blood platelets -
methods suitable for investigation of platelet
disorders
Vortrag auf dem 5. Kongreß für klinische Pathologie,
München 1972
- 39) HEINRICH, D., H. BURKHARDT, D. HEY, L. ROKA
Erfahrungen mit einer neuen Methode zur Bestimmung
der Prokollagen-induzierten Plättchenaggregation
bei der postoperativen Behandlung mit Acetyl-
Salicyl-Säure (ASS)
Vortrag auf dem Congressus Biochimiae Clinicae
Pragensis, 1971
- 40) HEINRICH, M.
Die Prokollagen-induzierte Plättchenaggregation
und Möglichkeiten ihrer Hemmung
Inaugural-Dissertation, Gießen 1970
- 41) HEY, D.
Untersuchungen über das in-vitro-Verhalten
menschlicher Thrombozyten nach Zugabe von Dextran-
bzw. Gelatinelösungen
In Vorbereitung
- 42) JACOBÆUS, U.
Studies on the effect of dextran on the coagulation
of blood
Acta med.scand. 157, 322 (1957)
- 43) JOHNSSON, S. R., S. BYDGEMAN and R. ELIASSON
Effect of dextran on postoperative thrombosis
Acta chir.scand., Suppl. 387, 80 (1968)
- 44) KRAUSE, W., D. HEENE, H. G. LASCH
Der Einfluß von Dextran auf die Fibrinpolymerisation
Klin.Wschr. 49, 1337 (1971)

- 45) LAURELL, A.
Influence of dextran on the conversion of fibrinogen
to fibrin
Scand.J.clin. & Lab.Invest. 3, 262 (1951)
- 46) LEWIS, J., I. L. F. SZETO, W. L. BAYER, M. TAKAORI,
P. SAFAR
Severe hemodilution with hydroxyethyl starch and
dextrans
Arch.Surg. 93, 941 (1966)
- 47) LOSKE, E.
Blutgerinnungsveränderungen in vitro durch
Infusionslösungen
Inaugural-Dissertation, Marburg 1967
- 48) LUDWIG, H., H. J. STIEBLER, B. WOLF
Veränderungen einzelner hämostaseologischer
Parameter während der Infusion von Gelatineauf-
bereitungen in der Geburtshilfe und Gynäkologie
Biostat-Mitteilungen 26, 85 (1969)
- 49) LUDWIG, H., H. J. STIEBLER, B. WOLF
Hemostasis and gelatin infusion
Bibl.haemat., Separatum
- 50) LUNDGAARD-HANSEN, P.
Treatment of shock with dextrans and gelatins
Vox sang. 17, 161 (1969)
- 51) LUTZ, H.
Tierexperimentelle Untersuchungen über die Wirkung
von kolloidalen Blutflüssigkeitsersatzmitteln im
Entblutungsschock beim Hund
Z.f.d. ges.exp.Med. 146, 383 (1968)
- 52) LUTZ, H. und PETER, K.
Langzeitbehandlung mit Plasmaersatzmitteln
Z.f.d. ges.exp.Med. 154, 224 (1971)
- 53) MILSTONE, H.
J. Immunol. 42, 109 (1941)
- 54) MÜLLER, K.
Vergleichende Untersuchungen über die Beeinflussung
der Blutgerinnung durch Blutersatzflüssigkeiten
in vivo und in vitro
Bibl.haemat. 33, 434 (1969)
- 55) MÜLLER, K.
Gerinnungsveränderungen bei Gabe von Plasmaexpandern
in: Schock - Stoffwechselveränderungen und Therapie
(Hrsg. Zimmermann/Staib) Schattauer-Verlag,
Stuttgart-New York (1969)
- 56) MÜLLER, K., H. J. SCHOLZ, R. BARTHEL
Blutgerinnungsveränderungen durch wiederholte
Infusionen von Plasmasubstituten
Geburtshilfe und Frauenheilkunde 29, 1095 (1969)

- 57) NILSSON, I. M. and O. EIKEN
Further studies on the effect of dextran of
various molecular weight on the coagulation
mechanism
Thromb.Diathes.haemorrh. 11, 38 (1964)
- 58) PFEIFER, G.
Blutersatz durch Plasmaexpander und die Reaktionen
im Gerinnungssystem
Geburtshilfe und Frauenheilkunde 26, 720 (1966)
- 59) PFEIFER, G., D. JENTSCH, J. KRÜGER, E. DUDECK,
M. DIETZ
Influence of rapid infusion of colloidal plasma
volume expanders on platelet function and plasma
clotting factors
Bibl.haemat. 33, 481 (1969)
- 60) RAND, P. W. and E. LACOMBE
Hemodilution, tonicity and blood viscosity
J.clin.Invest. 43, 2214 (1964)
- 61) RATNOFF, D.
A new method for determination of fibrinogen in
small samples of plasma
J.Lab.clin.Med. 37, 316 (1951)
- 62) RIEDEL, H.
Blutgerinnungsveränderungen durch Blutersatzflüs-
sigkeiten
Inaugural-Dissertation, Marburg 1965
- 63) RICKETTS, C. R.
Interaction of dextran and fibrinogen
Nature 169, 970 (1952)
- 64) ROKA, L.
Biochemie des Plasmaersatzes
Bibl.haemat. 37, 266 (1971)
- 65) ROTHMAN, S., E. ADELSON, A. SCHWEBEL, R. D. LANGDELL
Adsorption of carbon-14-dextran to human blood
platelets and red blood cells in vitro
Vox sang. 2, 104 (1957)
- 66) SEAMAN, G. V. F., D. E. BROOKS
Electrochemical aspects of platelet adhesion and
aggregation
Thromb.Diathes.haemorrh., Suppl. 42, 93 (1970)
- 67) SCHNEIDER, J. A., S. S. SANBAR, A. J. ZWEIFLER
Comparison of the effects of various blood
plasma expanders on platelet adhesiveness
Thromb. Diathes.haemorrh. 24, 185 (1970)
- 68) SCHMIDT, K.
Einfluß der Plasmaviscositätsänderung nach
Osmo- und Onkotherapie auf die Hämodynamik
Anästhesist 19, 146 (1970)

- 69) STADIL, F.
Macrodex prophylaxis in postoperative thrombosis
Acta chir.scand. 387, '88 (1968)
- 70) STEINBRUNN, W.
Einfluß verschiedener Plasmaersatzstoffe auf den
Säure-, Basen- und Elektrolythaushalt beim normo-
volämischen Kaninchen
Z.f.d.ges.exp.Med. 140, 1 (1966)
- 71) STRUMIA, M. M.
American J.clin.Path. 24, 1016 (1954)
- 72) TREDE, M.
Experimental investigations into the behaviour
of coagulation and renal function during high
dilution perfusions with glucose, Haemaccel
and Rheomacrodex
Bibl.haemat. 33, 553 (1969)
- 73) VINAZZER, H.
Die postoperative Thrombosebereitschaft
Schattauer-Verlag, Stuttgart-New York (1969)
- 74) VINAZZER, H. und H. BERGMANN
Beeinflussung der Streptokinasewirkung
durch Rheomacrodex
Wiener med.Wschr. 118, 337 (1968)
- 75) WEISS, H. J.
The effect of clinical dextran on platelet
aggregation, adhesion and ADP release in man:
In vivo and in vitro studies
J.Lab. & Clin.Med. 69, 37 (1967)
- 76) MUZAFFAR, T. Z., A. L. STALKER, W. A. J. BRYCE
and D. P. DHALL
Structural alterations in fibrin clots with dextran
Thrombos. Diathes.haemorrh. 28, 257 (1972)

Danksagung

Herrn Professor Dr. H. Neuhof und Herrn Privatdozent Dr. D. Hey danken wir für die Überlassung des Themas und die Beratung und Hilfe während der Untersuchungen sowie bei der Abfassung der Arbeit.

Bei den statistischen Berechnungen unterstützte uns Herr Dipl.-Mathematiker W. Höbel vom Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Justus Liebig-Universität (Leiter: Prof. Dr. J. Dudeck).

Lebenslauf

Ich wurde am 27. September 1945 in Plauen im Vogtland geboren. Nach der Rückkehr meines Vaters aus sowjetischer Kriegsgefangenschaft übersiedelten wir 1950 nach Güstrow in Mecklenburg, wo ich von 1952 bis 1959 die Volksschule besuchte.

Seit der Flucht aus der DDR im Jahre 1959 wohnte ich mit meinen Eltern in Erlensee im Kreis Hanau. In Hanau wurde ich in die Hohe Landesschule, ein Realgymnasium für Jungen, aufgenommen und bestand dort im Frühjahr 1966 das Abitur. Nach zweijähriger Dienstzeit bei der Bundeswehr begann ich im Sommersemester 1968 an der Justus Liebig-Universität Gießen das Studium der Medizin. Nach 5 Semestern vorklinischen und 6 Semestern klinischen Studiums bestand ich im Januar 1974 die ärztliche Prüfung.

Ernst-Dietrich Berndt

Lebenslauf

Am 18. Juni 1947 wurde ich in Rainrod, Kreis Alsfeld, geboren. Nach vierjährigem Volksschulbesuch in meinem Geburtsort ging ich ab Frühjahr 1957 zum Albert Schweitzer-Gymnasium nach Alsfeld. Hier legte ich im Februar 1966 meine Reifeprüfung im mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweig ab.

Im April des gleichen Jahres begann meine zweijährige Dienstzeit bei der Bundeswehr.

Seit dem Sommersemester 1968 studierte ich Medizin an der Justus Liebig-Universität in Gießen und bestand im Januar 1974 die ärztliche Prüfung.

Heinrich Ditter

